



Cancérologie clinique

CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

Dans la même collection

- Ophtalmologie, par J. FLAMENT. 2003, 400 pages.
- Gynécologie, par J.R. GIRAUD, D. ROTTEN, A. BRÉMOND et P. POULAIN. 2002, 360 pages.
- Médecine interne, par B. DEVULDER, P.Y. HATRON, É. HACHULLA. 2002, 480 pages.
- Pédiatrie, par A. BOURRILLON. 2002, 2^e édition, 688 pages.
- Pharmacologie, par M. MOULIN, A. COQUEREL. 2002, 2^e édition, 856 pages.
- Réanimation et urgences, par le CNERM (Collège national des enseignants de réanimation médicale). 2002, 576 pages.
- Rhumatologie, par le COFER (Collège français des enseignants en rhumatologie). 2002, 808 pages.
- Virologie humaine, par H.J.A. FLEURY. 2002, 4^e édition, 264 pages.
- Bactériologie médicale, par C. NAUCIEL. 2001, 288 pages.
- Économie de la santé, par A. BERESNIAK, G. DURU. 2001, 5^e édition, 224 pages.
- Épidémiologie, par P. CZERNICHOW, J. CHAPERON, X. LE COUTOUR et coll. 2001, 456 pages.
- Hématologie et transfusion, par J.-P. LÉVY, B. VARET, J.-P. CLAUVEL, F. LEFRÈRE, A. BEZAUD, M.-C. GUILLIN. 2001, 400 pages.
- Immunologie générale, par P. LETONTURIER. 2001, 7^e édition, 192 pages.
- Néphrologie et troubles hydroélectrolytiques, par A. KANFER, O. KOURILSKY, M.-N. PERALDI. 2001, 2^e édition, 400 pages.
- Santé publique, par M. CAZABAN, J. DUFFOUR, P. FABBRO-PERAY, R. JOURDAN, A. LÉVY. 2001, 4^e édition, 264 pages.
- Sécurité sociale, par L. DALIGAND et coll. 2001, 5^e édition, 224 pages.
- Dermatologie, par le CEDEF (Collège des enseignants de dermatologie-vénérologie de France). 2000, 336 pages.

Autres ouvrages

- Cancérologie générale (module 10). É. CABARROT, J.-L. LAGRANGE et J.-M. ZUCKER. *Abrégés modules transversaux*. 2002, 240 pages.
- Cancérologie et hématologie. B. HÆRNI. Pour le praticien. 2001, 328 pages.
- Chimiothérapie anticancéreuse. J. CHAUVERGNE, B. HÆRNI. *Abrégés de médecine*. 2001, 112 pages.
- La prise en charge médico-psychologique du patient cancéreux. D. RAZAVI, N. DELVAUX. *Médecine et psychothérapie*. 1998, 272 pages.
- Traitements médicaux des cancers. A. THYSS, X. PIVOT. *Abrégés de médecine*. 1998, 168 pages.

Cancérologie clinique

Coordonné par

Nicolas Daly-Schveitzer

*professeur de cancérologie à l'université Toulouse-III,
directeur de l'institut Claudius-Regaud.*

2^e édition

 MASSON



Ce logo a pour objet d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit tout particulièrement dans le domaine universitaire, le développement massif du « photocopillage ».

Cette pratique qui s'est généralisée, notamment dans les établissements d'enseignement, provoque une baisse brutale des achats de livres, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que la reproduction et la vente sans autorisation, ainsi que le recel, sont passibles de poursuites.

Les demandes d'autorisation de photocopier doivent être adressées à l'éditeur ou au Centre français d'exploitation du droit de copie : 20, rue des Grands-Augustins, 76006 Paris Tél. 01 41 07 47 70.

Maquette intérieure : Christian Blangez

Avertissement

Les DCI sont en caractères droits minuscules.

Les marques déposées sont en caractères italiques, commençant par une majuscule.

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit, des pages publiées dans le présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'éditeur est illicite et constitue une contrefaçon. Seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées (art. L. 122-4, L. 122-5 et L. 335-2 du Code de la propriété intellectuelle).

© Masson, Paris, 1998, 2003

ISBN e-PDF : 978-2-294-09106-3

Avant-propos

Cet ouvrage est pour l'essentiel la nouvelle édition actualisée de *Cancérologie clinique* parue chez le même éditeur en 1998. Le succès du premier livre a incité les éditions Masson à demander à son auteur d'assurer la rédaction du second. Mais cette fois, l'auteur du premier ouvrage, entretemps appelé à de nouvelles fonctions, a sollicité certains de ses collègues pour mener à bien cette tâche. Qu'ils soient ici remerciés de leur contribution décisive !

Ce renfort est apparu d'autant plus nécessaire que, depuis 1998, d'une part la cancérologie a continué sa marche en avant, et que, d'autre part, les études médicales ont été modifiées de façon sensible notamment pour ce qui est du deuxième cycle, cible préférentielle de cet ouvrage.

Le programme pédagogique de cette période charnière des études médicales est devenu superposable au programme de l'internat des hôpitaux, obligeant à une refonte dans l'esprit et la forme, sans pour autant abandonner l'objectif d'apporter des connaissances utiles, après ou en dehors des concours...

En effet, comme la première, cette nouvelle édition s'adresse à l'ensemble des acteurs de soins concernés par la cancérologie et en particulier ceux qui ne sont pas des oncologues professionnels ou qui ne le sont pas encore.

La sélection des notions qualifiées d'indispensables a été encore plus difficile qu'il y a quelques années et ce d'autant plus qu'une autre équipe de rédacteurs, amis et collègues, a fait paraître récemment chez le même éditeur un ouvrage entièrement consacré à la cancérologie dite générale¹. L'objectif de *Cancérologie clinique* est donc orienté préférentiellement vers les chapitres consacrés aux différentes pathologies tumorales, sans en oublier certaines dont l'existence est bien réelle et la connaissance utile, même si elles n'ont pas été retenues dans le programme de l'internat. Par ailleurs, afin que l'ouvrage offre une organisation cohérente, certains des éléments généraux essentiels à la compréhension des chapitres pathologiques ont été maintenus.

Nous serions heureux si ce livre pouvait contribuer, même modestement, bien entendu, au succès des candidats, mais surtout à la recherche continue de l'amélioration de la prise en charge des patients porteurs de cancer.

Nicolas Daly-Schveitzer

1. *Cancérologie générale*, É. CABARROT, J.-L. LAGRANGE, J.-M. ZUCKER, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.

Liste des auteurs

DALY-SCHVEITZER Nicolas, professeur de cancérologie à l'université Toulouse-III, directeur de l'institut Claudius-Regaud, Toulouse.

CABARROT Étienne, professeur de cancérologie, université Toulouse-III.

GUIMBAUD Roseline, maître de conférences des universités, cancérologie, CHU et institut Claudius-Regaud, Toulouse.

MOYAL Élisabet, maître de conférences des universités, praticien hospitalier, cancérologie, institut Claudius-Regaud, Toulouse.

Les auteurs remercient vivement les docteurs Anne LAPRIE-MAZIÈRES, Pascal DEBOVE, Florence DALENC et Max BUTARELLI, pour leur contribution éminente à la confection de plusieurs des cas cliniques qui complètent cet ouvrage.

Avertissement

Objectifs pédagogiques généraux

Les données contenues dans cet ouvrage correspondent aux objectifs pédagogiques définis dans le programme du 2^e cycle des études médicales. Cependant, des notions complémentaires, indispensables à la compréhension globale des chapitres traitant des diverses pathologies tumorales d'organe ou de système, ont été rassemblées au sein du chapitre 1, en rappelant que des notions générales plus détaillées sont proposées dans l'ouvrage *Cancérologie générale* de la collection *Abrégés modules transversaux*.

Table des matières

Avant-propos	V
Liste des auteurs	VII
Avertissement	VIII
Liste des abréviations	XVII

Connaissances

Cancérologie clinique

1 ► Principes généraux de diagnostic et d'évaluation préthérapeutique des cancers	3
Présentations cliniques caractéristiques	3
Diagnostic clinique précoce	3
Moyens du diagnostic	4
<i>Biopsie (4). Imagerie en oncologie (5).</i>	
Classifications cliniques des tumeurs	6
<i>Catégories T (6). Catégories N (7). Catégories M (7). Stades (8). Classification postopératoire (8).</i>	
Classifications morphologiques des tumeurs	8
Marqueurs tumoraux circulants	9
2 ► Principes généraux de traitement des cancers	11
Données générales	11
Stratégie décisionnelle	12
<i>Décision pluridisciplinaire (12). Principes de l'association thérapeutique (13). Information du patient (14). Réseaux de soins (15).</i>	

3 D Tumeurs des voies aérodigestives supérieures	17
Épidémiologie	17
Anatomie	18
Anatomie pathologique	18
Histoire naturelle des carcinomes épidermoïdes des VADS	19
<i>Tumeur primitive (19). Extension ganglionnaire (19). Extension métastatique viscérale (20).</i>	
Principes communs du diagnostic clinique des carcinomes épidermoïdes des VADS	20
<i>Circonstances de découverte (20). Examen clinique (21). Exploration radiologique (21).</i>	
Principes thérapeutiques généraux des cancers des VADS	22
<i>Bases du traitement (22). Chirurgie et radiothérapie (23).</i>	
Moyens thérapeutiques	24
<i>Chirurgie (24). Radiothérapie (24). Chimiothérapie (25). Indications (25).</i>	
Cavité buccale	26
<i>Lèvres (26). Langue mobile et plancher buccal (28). Oropharynx (30).</i>	
Hypopharynx	32
<i>Épidémiologie (32). Diagnostic (33).</i>	
Larynx	34
<i>Épidémiologie (34). Diagnostic (34). Anatomie pathologique (35). Évolution et classification (35). Principes de traitement (36).</i>	
Nasopharynx	37
<i>Épidémiologie et étiologie (37). Diagnostic (37). Évolution et histoire naturelle (38). Explorations complémentaires et classifications (38).</i>	
Sinus de la face et fosses nasales	39
<i>Épidémiologie et étiologie (39). Diagnostic (40). Diagnostic anatomopathologique (40). Évolution, classification (40).</i>	
Glandes salivaires	41
<i>Épidémiologie (41). Anatomie pathologique, histoire naturelle (42). Diagnostic (42). Principes de traitement (42). Résultats (43).</i>	
4 D Cancers de la thyroïde	45
Classification histologique	45
<i>Carcinomes papillaires (45). Carcinomes vésiculaires (ou folliculaires) (45). Carcinomes indifférenciés ou anaplasiques (45). Carcinomes médullaires (46).</i>	
Épidémiologie	46
<i>Facteurs de risque (46).</i>	
Diagnostic	46
<i>Symptomatologie (46). Examens complémentaires (46).</i>	
Traitements	47
<i>Chirurgie thyroïdienne (47). Iode radioactif ou irathérapie (47). Radiothérapie externe (48). Traitement hormonal substitutif (48). Chimiothérapie (48).</i>	
Schémas thérapeutiques	48
Suivi	49
Résultats	49
Carcinome médullaire de la thyroïde	50
<i>Formes cliniques (50). Diagnostic (50). Traitement (51). Suivi (51). Résultats (51).</i>	

5 ► Tumeurs du système nerveux central	53
Données générales communes	53
Épidémiologie	53
<i>Tumeurs primitives de l'adulte (54). Tumeurs primitives de l'enfant (54). Tumeurs de la moelle épinière (54). Étiologie (55).</i>	
Circonstances du diagnostic	55
<i>Hypertension intracrânienne (HTIC) (55). Signes en foyer (56). Histoire clinique (57). Examen clinique (57).</i>	
Procédures diagnostiques complémentaires	58
<i>Imagerie (58). LCR (58). Biopsie (59).</i>	
Situations d'urgences : diagnostic et prise en charge	60
<i>Hypertension intracrânienne (60). Compression médullaire (61). Histopathologie (61). Tumeurs intrinsèques (62). Métastases (63).</i>	
Évaluation préthérapeutique et classification	63
Principes du traitement	65
<i>Chirurgie (65). Radiothérapie (65). Chimiothérapie (66). Résultats et pronostic (67).</i>	
Conclusion	69
6 ► Cancers gynécologiques	71
Épidémiologie générale	71
Cancers du col utérin	71
<i>Épidémiologie (72). Étiologie, histoire naturelle (73). Diagnostic : signes d'appel (74). Évaluation préthérapeutique (75). Modalités thérapeutiques (76). Principes de traitement des formes non invasives (79). Schéma d'indications thérapeutiques pour les formes invasives (79). Effets secondaires, complications (80).</i>	
Cancers du vagin	81
<i>Diagnostic clinique (82). Traitements (82). Indications thérapeutiques (82). Formes particulières (83).</i>	
Cancers de la vulve	83
<i>Épidémiologie (83). Diagnostic clinique (84). Évaluation préthérapeutique (84). Traitements (84).</i>	
Cancers de l'endomètre	85
<i>Épidémiologie (85). Histoire naturelle (85). Diagnostic (86). Modalités thérapeutiques (88). Hormonothérapie (89). Chimiothérapie (89). Schéma d'indications thérapeutiques (89).</i>	
Sarcomes de l'utérus	90
<i>Diagnostic clinique (90). Diagnostic histopathologique (90). Évaluation préthérapeutique (90). Principes de traitement (90). Résultats (91).</i>	
Tumeurs de l'ovaire	91
<i>Épidémiologie (92). Pathologie (92). Évolution naturelle (93). Diagnostic (94). Classification d'extension (97). Moyens thérapeutiques des cancers de l'ovaire (97). Indications thérapeutiques (99). Résultats et pronostic (100).</i>	
7 ► Tumeurs cutanées	101
Tumeurs cutanées épithéliales	101
<i>Épidémiologie (101). Pathologie et aspects cliniques (103). Méthodes de diagnostic (104). Diagnostics différentiels (105). Bilan et classification (105). Traitement (105). Suivi (107).</i>	

Mélanomes malins	108
<i>Épidémiologie (108). Pathologie (109). Diagnostic clinique (111). Méthodes de diagnostic (112). Diagnostic différentiel (113). Bilan d'extension, classification (114). Pronostic (114). Traitement (114). Suivi (116).</i>	
8 ► Tumeurs digestives	121
Tumeurs du colon et du rectum	121
<i>Épidémiologie (121). Pathologie (124). Diagnostic (124). Évaluation préthérapeutique (125). Traitement (127). Surveillance (132).</i>	
Tumeurs de l'estomac	135
<i>Épidémiologie (135). Pathologie (136). Diagnostic (137). Évaluation préthérapeutique (138). Traitement (140). Surveillance (142).</i>	
Tumeurs du foie, primitives ou secondaires	144
<i>Épidémiologie (144). Pathologie (145). Diagnostic (146). Évaluation préthérapeutique (147). Traitement (148). Surveillance (150).</i>	
Tumeurs de l'œsophage	151
<i>Épidémiologie (151). Pathologie (153). Diagnostic (153). Évaluation préthérapeutique (154). Traitement (156). Surveillance (160).</i>	
Tumeurs du pancréas	162
<i>Pathologie (162). Diagnostic (164). Évaluation préthérapeutique (164). Traitement (166). Surveillance (168).</i>	
Cancers du canal anal	169
<i>Épidémiologie et étiologie (169). Données anatomiques (169). Diagnostic (170). Principes de traitement et résultats (171). Formes particulières (172).</i>	
9 ► Cancers bronchopulmonaires	173
Épidémiologie et étiologie	173
Diagnostic	174
<i>Diagnostic clinique (174). Diagnostic précoce (174). Procédures diagnostiques complémentaires (175). Diagnostic histologique (175).</i>	
Évaluation préthérapeutique	176
<i>Carcinome anaplasique à petites cellules (176). Autres formes histologiques (176). Classifications (177).</i>	
Traitement	178
<i>Moyens de traitement (178). Principes de traitement et résultats (179).</i>	
10 ► Tumeurs urogénitales	181
Tumeurs de la prostate	181
<i>Épidémiologie (181). Pathologie (183). Dépistage (184). Diagnostic (184). Bilan d'extension, classifications (185). Pronostic (187). Traitement (188). Surveillance (190).</i>	
Tumeurs du rein	193
<i>Épidémiologie (193). Pathologie (194). Diagnostic (195). Pronostic (197). Traitement des cancers du rein non métastatiques (197). Traitement des cancers du rein métastatiques (198).</i>	
Tumeurs de la vessie	200
<i>Épidémiologie (200). Diagnostic (200). Traitement (202). Pronostic (203).</i>	

Cancers du testicule	203
<i>Épidémiologie (204). Pathologie (204). Diagnostic (206). Bilan d'extension (208). Classification (208). Pronostic (209). Traitement (209). Surveillance (211).</i>	
11 D Tumeurs du sein	213
Épidémiologie	213
<i>Incidence (213). Prévalence (213). Âge et sexe (213). Mortalité (214). Facteurs de risque (214).</i>	
Pathologie	215
<i>Types histologiques (215). Évolution naturelle (215).</i>	
Dépistage	217
<i>Dépistage individuel (217). Dépistage collectif (217).</i>	
Diagnostic	218
<i>Signes et symptômes (218). Méthodes du diagnostic (218). Procédures diagnostiques (220).</i>	
Bilan d'extension, classifications	224
<i>Examens (224). Classification préthérapeutique (224).</i>	
Pronostic	225
<i>Pronostic des cancers localisés (225). Pronostic des cancers métastatiques (226).</i>	
Traitement	227
<i>Prévention (227). Traitement des cancers localisés (227).</i>	
Cas particuliers	229
<i>Cancer canalaire in situ (CCIS) (229). Chimiothérapie néo-adjuvante (d'induction ou première) (230). Cancer du sein chez l'homme (230). Cancer du sein pendant la grossesse (230).</i>	
Traitement des cancers métastatiques	230
<i>Principes généraux (230). Hormonothérapie (231). Chimiothérapie (232). Traitements complémentaires (232).</i>	
Suivi des patientes traitées	233
<i>Objectifs de la surveillance (233). Examens de surveillance (233). Complications (233). Récidive intramammaire après chirurgie conservatrice (233). Récidives pariétothoraciques après mastectomie (234). Reconstruction du sein (234). Réadaptation (234).</i>	
12 D Tumeurs des os et des parties molles	237
Sarcomes des parties molles des membres	237
<i>Définition (237). Épidémiologie et facteurs de risques (237). Circonstances du diagnostic (237). Éléments du diagnostic (238). Diagnostic histopathologique (238). Classification anatomique (240). Évaluation préthérapeutique (240). Principes du traitement (241). Résultats et pronostic (242). Variantes anatomocliniques (243).</i>	
Tumeurs des os primitives et secondaires	244
<i>Schéma diagnostique général (245). Tumeurs osseuses primitives (245). Tumeurs osseuses bénignes (248). Tumeurs malignes primitives osseuses (250). Tumeurs secondaires des os (256).</i>	
13 D Lymphomes malins	265
Maladie de Hodgkin ou lymphome hodgkinien	265

Définition (265). Épidémiologie (265). Diagnostic (266). Principes de traitement (268). Indications thérapeutiques en fonction du stade et facteurs pronostiques (270). Rechutes (271). Résultats (271).

Lymphomes malins non hodgkiniens 272

Définition (272). Épidémiologie, étiologie (272). Anatomopathologie et classification (272). Diagnostic (273). Bilan d'extension (274). Évolution et pronostic (274). Lymphomes de haut grade (275). Lymphomes agressifs ou de grade intermédiaire (275). Lymphomes de bas grade ou d'évolution lente (275). Autres formes de lymphomes (276). Principes de traitement (277). Résultats (278). Cas particulier du lymphome associé au virus HTLV-1 (279).

14 ► Myélome multiple 281

Définition 281

Épidémiologie et étiologie 281

Diagnostic 281

Circonstances du diagnostic (281). Arguments du diagnostic (282).

Classification 282

Complications 283

Principes du traitement 283

Chimiothérapie (283). Radiothérapie (284). Résultats (284).

Plasmocytome solitaire 284

15 ► Syndromes paranéoplasiques 287

Pathogénie 287

Types tumoraux concernés 287

Principaux syndromes paranéoplasiques 288

Syndromes endocrinométaboliques (288). Syndromes neuromusculaires (288). Syndromes cutanés (289). Syndromes hématologiques (290). Syndromes gastro-intestinaux (290). Syndromes uronéphrologiques (290). Syndromes connectivovasculaires (291). Syndromes cardiovasculaires (291). Syndromes divers (291).

16 ► Urgences cancérologiques 293

Urgences cardiovasculaires 293

Épanchement péricardique et tamponnade (293). Syndrome cave supérieur (294).

Urgences hématologiques 294

Coagulation intravasculaire disséminée (294). Leucostase (295). Thrombocytopénie (296).

Urgences métaboliques 296

Hypercalcémie (296). Syndrome de lyse tumorale (297). Hyperuricémie (298). Hyponatrémie (298). Acidose lactique (299). Hypoglycémie (299).

Urgences infectieuses 300

Fièvre chez le patient neutropénique (300). Infection fongique systémique chez le patient immunodéprimé (301). Infections virales (301). Infections parasitaires (302).

Urgences digestives 303

Obstruction œsophagienne (303). Occlusion intestinale (303). Hémorragie digestive (304). Ascite (305).

Urgences urologiques	305
<i>Uropathie obstructive (305). Hématurie (306).</i>	
Urgences respiratoires	306
<i>Épanchement pleural (306). Obstruction respiratoire haute (307).</i>	
Urgences neurologiques	307
<i>Hypertension intracrânienne (307). Compression médullaire (308).</i>	
Urgences oculaires	310
<i>Diagnostic (310). Traitement (310).</i>	
17 ► Métastases et maladie métastatique	311
Épidémiologie et étiologie	311
Étapes de l'extension métastatique	312
<i>Invasion (312). Extension intravasculaire (313). Formation des métastases (313). Tropisme métastatique (316).</i>	
Détection et diagnostic	317
<i>Métastases pulmonaires (318). Métastases osseuses (318). Métastases hépatiques (320). Métastases cérébrales (320). Métastases ganglionnaires (320). Métastases sans site tumoral primitif retrouvé (320). Épanchements malins (321). Compression médullaire métastatique (321). Métastases cutanées (321). Métastases oculaires (322). Métastases mammaires, utérines et vaginales (322). Cas particulier des cancers thyroïdiens différenciés (322). Utilité des marqueurs tumoraux sériques dans le diagnostic des métastases (322).</i>	
Principes de traitement	323
<i>Prise en charge médicale générale (323). Traitement des localisations spécifiques (323).</i>	
Conclusion	325
18 ► Recherche clinique, standards, options et recommandations	327
Essais cliniques	328
<i>Les différents types d'essais cliniques (328). Dispositions légales et réglementaires (328). Déroulement de l'essai (329).</i>	
Méta-analyses	331
Particularités de la recherche clinique en cancérologie	331
Standards, options et recommandations	332
19 ► Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux, résultats et pronostic	333
Les différentes expressions possibles des résultats en cancérologie	333
<i>Notion de guérison (334). Période de risque (334). Influence pronostique des faits nouveaux tumoraux (336).</i>	
Échecs tumoraux et traitements de deuxième intention	336
<i>Échecs au niveau du site primitif (T) (336). Échecs ganglionnaires (N) (336). Échecs métastatiques (M) (336). Combinaisons T, N et M (337).</i>	
Principes généraux du suivi post-thérapeutique	337
<i>Objectifs généraux (337). Suivi médical (337). Suivi médico-social (340). Suivi médico-scientifique (342). Suivi médico-économique (342).</i>	
Conclusion	342

Pratique
Cancérologie clinique

Cas cliniques	345
Index	365

Liste des abréviations

5-FU	<i>5-fluoro-uracile</i>
AAP	<i>Amputation rectale à double voie abdominopérinéale</i>
ABVD	<i>Adriamycine, Bléomycine, Velbé et Déticène</i>
AC	<i>Adriamycine, cyclophosphamide</i>
ACE	<i>Antigène carcino-embryonnaire</i>
ACVBP	<i>Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et predisone</i>
ADH	<i>Antidiuretic Hormone, vasopressine</i>
ADN	<i>Acide désoxyribonucléique</i>
AFP	<i>α-Foetoprotéine</i>
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ALM	<i>Acral lentiginous melanoma</i>
AMM	<i>Autorisation de mise sur le marché</i>
ANAES	<i>Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé</i>
APUD	<i>Amine Precursor Uptake and Decarboxylation</i>
ATCD	<i>Antécédent</i>
ATL	<i>Adult T-cell Leukemia/Lymphoma</i>
BCNU	<i>Bis-chloroéthylnitroso-urée</i>
BEP	<i>Platine, Bléomycine, Étoposide</i>
BES	<i>Bilan électrolytique sanguin</i>
BL	<i>Lymphome de Burkitt</i>
BRCA	<i>Breast cancer (gène)</i>
CA	<i>Carbohydrate antigen</i>
CBP	<i>Cancer bronchopulmonaire</i>
CCI	<i>Cancer canalaire infiltrant</i>
CCIS	<i>Cancer canalaire in situ</i>
CCNU	<i>Chloréthyl-cyclohexyl-nitroso-urée</i>
CCPPRB	<i>Comité consultatif de protection des personnes participant à la recherche biomédicale</i>
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CHC	<i>Carcinome hépatocellulaire</i>
CHOP	<i>Cyclophosphamide, Hydroxydoxorubicine, Oncovin, Prednisone</i>
CHR	<i>Chirurgie</i>
Ci	<i>Curie</i>
CIN	<i>Carcinome intraépithélial ou Cervical Intraepithelial Neoplasia</i>
CIVD	<i>Coagulation intravasculaire disséminée</i>
CLI	<i>Cancer lobulaire infiltrant</i>
CLIS	<i>Cancer lobulaire in situ</i>
CMF	<i>Cyclophosphamide, méthotrexate, 5-fluoro-uracile</i>
CML	<i>Compression médullaire lente</i>
CRP	<i>C-reactive protein</i>
CRT	<i>Curiethérapie</i>
DCC	<i>Deleted in Colorectal Cancer (gène)</i>
DTIC	<i>Diméthyl-triazényl-imidazole-carboxamide</i>
EBO	<i>Endobrachyœsophage</i>
EBV	<i>Epstein-barr virus</i>

CANCÉROLOGIE CLINIQUE

ECOG	<i>Eastern cooperative oncology group</i>
EFR	<i>Explorations fonctionnelles respiratoires</i>
EGFR	<i>Epidermal growth factor receptor</i>
EP	<i>Étoposide, platine</i>
eV	<i>Électron-volt</i>
FAC	<i>Fluoro-uracile, adriamycine, cyclophosphamide</i>
FDG	<i>Fluorodéoxyglucose</i>
FEC	<i>Fluoro-uracile, épi-adriamycine, cyclophosphamide</i>
FIGO	<i>Fédération internationale de gynécologie obstétrique</i>
GBq	<i>Gigabecquerel</i>
Gy	<i>Gray</i>
β-HCG	<i>Hormone chorionique gonadotrophique</i>
HER-2	<i>Human Epidermal growth factor Receptor 2</i>
HFM	<i>Histiocytome fibreux malin</i>
HNPPC	<i>Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer (syndrome)</i>
HP	<i>Helicobacter pylori</i>
HPC	<i>Hereditary Prostate Cancer (gène)</i>
HPV	<i>Human papilloma virus</i>
HTIC	<i>Hypertension intracrânienne</i>
HTLV	<i>Human t-leukemia virus</i>
IFN	<i>Interféron</i>
IL	<i>Interleukine</i>
IRM	<i>Imagerie par résonance magnétique</i>
IV	<i>Intraveineuse</i>
j	<i>Jour</i>
LCR	<i>Liquide céphalo-rachidien</i>
LDH	<i>Lactico-déshydrogénase</i>
LH-RH	<i>Luteinizing hormone-releasing hormone</i>
LMNH	<i>Lymphomes malins non hodgkiniens</i>
MALT	<i>Mucosa-associated lymphoid tissue</i>
MdH	<i>Maladie de Hodgkin</i>
MM	<i>Mélanomes malins</i>
MOPP	<i>Cyclophosphamide, Oncovine, Procarbazine, Prednisolone</i>
MP	<i>Méthylprednisolone</i>
MST	<i>Maladies sexuellement transmissibles</i>
NCI	<i>National cancer institute</i>
NEM	<i>Néoplasies endocriniennes multiples</i>
NFS	<i>Numération-formule sanguine</i>
NK	<i>Natural killer</i>
NM	<i>Nodular melanoma</i>
NSE	<i>Neuron-specific enolase</i>
OMS	<i>Organisation mondiale de la santé</i>
PAF	<i>Polypose adénomateuse familiale</i>
Paf	<i>Ponction à l'aiguille fine</i>
PBP	<i>Ponction biopsie de la prostate</i>
PCV	<i>Procarbazine, Cyclophosphamide, Vincristine</i>
PSA	<i>Prostate Specific Antigen, antigène spécifique prostatique</i>
PTEN	<i>Phosphatase and tensin homolog (gène)</i>
PTH-like	<i>Parathormone-like</i>
pTNM	<i>Pathologic TNM</i>
PUVA	<i>Psoralène-ultraviolets A</i>

Rb	<i>Rétinoblastome (gène du)</i>
RCH	<i>Recto-colite hémorragique</i>
REAL	<i>Revised european-american lymphoma classification</i>
RH	<i>Récepteurs hormonaux</i>
RO	<i>Récepteurs à l'œstradiol</i>
RP	<i>Récepteurs à la progestérone</i>
RTE	<i>Radiothérapie externe</i>
SBR	<i>Scarff, Bloom et Richardson (grade de)</i>
SIADH	<i>Sécrétion inappropriée d'adh</i>
SNC	<i>Système nerveux central</i>
SOR	<i>Standards, options et recommandations</i>
SPN	<i>Syndrome paranéoplasique</i>
SSB	<i>Syndrome de Schwartz-Bartter</i>
SSM	<i>Superficial spreading melanoma</i>
TAF	<i>Tumoral angiogenesis factor</i>
TBI	<i>Total body irradiation</i>
TDM	<i>Tomodensitométrie</i>
TEP	<i>Tomographie par émission de positron</i>
TG	<i>Tumeurs germinales</i>
Tg	<i>Thyroglobuline</i>
TGNS	<i>Tumeurs germinales non séminomateuses</i>
TNI	<i>Total nodal irradiation</i>
TNM	<i>Tumor-Node-Metastasis (classification)</i>
TNS	<i>Tumeurs non séminomateuses</i>
TP	<i>Taux de prothrombine</i>
TR	<i>Toucher rectal</i>
TS	<i>Tumeurs séminomateuses</i>
TSH	<i>Thyroid stimulating hormone</i>
UCPO	<i>Unité de concertation pluridisciplinaire oncologique</i>
UICC	<i>Union internationale contre le cancer</i>
UIV	<i>Urographie intraveineuse</i>
UV	<i>Ultraviolets</i>
VADS	<i>Voies aérodigestives supérieures</i>
VIH	<i>Virus de l'immunodéficience humaine</i>

Connaissances

***Cancérologie
clinique***

Principes généraux de diagnostic et d'évaluation préthérapeutique des cancers¹

1

N. DALY-SCHVEITZER

- ▮ PRÉSENTATIONS CLINIQUES CARACTÉRISTIQUES
- ▮ DIAGNOSTIC CLINIQUE PRÉCOCE
- ▮ MOYENS DU DIAGNOSTIC
- ▮ CLASSIFICATIONS CLINIQUES DES TUMEURS
- ▮ CLASSIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES TUMEURS
- ▮ MARQUEURS TUMORAUX CIRCULANTS

▮ PRÉSENTATIONS CLINIQUES CARACTÉRISTIQUES

Bien qu'il n'existe pas de symptomatologie clinique pathognomonique de l'existence d'un cancer, il est cependant possible d'isoler des situations nécessitant une attention clinique particulière :

- modifications persistantes des fonctions physiologiques normales : anorexie, changement du goût, dysphagie, constipation et/ou diarrhée, amaigrissement isolé, par exemple ;
- apparition d'une formation nodulaire (sein, thyroïde) ou d'une ulcération (peau, muqueuse) ;
- hémorragie spontanée quelle qu'en soit l'origine : hémoptysie, métrorragie, hématurie, rectorragie ;
- fièvre inexpiquée avec altération de l'état général, mal contrôlée par une antibiothérapie, douleurs erratiques sans cause évidente.

Il est à remarquer que l'apparente banalité de ces signes et la crainte de la révélation diagnostique éprouvée par bon nombre de patients se conjuguent pour retarder éventuellement le moment du diagnostic. Par ailleurs, il est rarissime qu'une anomalie biologique de constatation fortuite et sans signes cliniques associés soit à l'origine du diagnostic d'un cancer. Enfin, quelle que soit la symptomatologie, il faut se rappeler que l'âge constitue un facteur de risque déterminant obligeant à une attention médicale particulière dans ce sens au-delà de 40 ans.

▮ DIAGNOSTIC CLINIQUE PRÉCOCE

Le diagnostic clinique précoce, aidé dans certains cas de tests diagnostiques simples, est d'une importance pronostique capitale dans la mesure où plus le volume tumoral est petit lors du diagnostic, plus le risque de localisations métastatiques est faible et donc les possibilités de guérison importantes (tableau 1.1).

1. Cf. item n° 140, *Cancérologie générale*, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.

Il est important de noter que le diagnostic précoce, sauf exceptions notables, repose essentiellement sur des éléments cliniques soit d’interrogatoire soit d’examen physique simple. En effet, bon nombre des cancers fréquents sont directement accessibles (sein, ORL, peau, gynécologie) et peuvent donc bénéficier d’un diagnostic précoce par le seul examen clinique normalement conduit. Certains d’entre eux (sein, utérus) bénéficient en outre de moyens paracliniques de dépistage en dehors de toute symptomatologie. En revanche, certaines affections tumorales, également fréquentes, comme les cancers bronchopulmonaires et certains cancers digestifs, sont inaccessibles à l’examen clinique simple, ce qui constitue d’ailleurs un handicap pronostique certain.

Tableau 1.I. Recommandations d’utilisation systématique des moyens de diagnostic précoce

Examen	Sexe	Âge du risque	fréquence
Radiographie thoracique	M > F	> 45 + tabagisme	Non recommandée
Cytologie des crachats	M > F	> 45 + tabagisme	Non recommandée
Hémocult	M = F	Au-delà de 50 ans	Tous les ans
Toucher rectal	M = F	Au-delà de 40 ans	Tous les ans
Sigmoïdoscopie	M = F	Au-delà de 50 ans	Tous les 2 à 3 ans
Frottis vaginaux	F	20-65 ans	Tous les 2 à 3 ans
Examen gynécologique	F	20-40 ans Au-delà de 40 ans	Tous les 2 à 3 ans Tous les ans
Biopsie endo-utérine	F	Après la ménopause	1 fois
Auto-examen mammaire	F	À partir de 20 ans	Tous les mois
Examen mammaire médical	F	À partir de 20 ans Au-delà de 40 ans	Tous les 3 ans Tous les ans
Mammographie bilatérale	F	< 50 ans	Un examen de référence ou sur décision médicale
Mammographie bilatérale	F	Au-delà de 50 ans et jusqu’à 75 ans	Tous les 2 ans

MOYENS DU DIAGNOSTIC

Biopsie

L’obtention de tout ou partie de la tumeur aux fins d’examen anatomopathologique est une phase indispensable au diagnostic de cancer. Les moyens pour y parvenir vont de la biopsie simple à la pince jusqu’à l’intervention chirurgicale sous anesthésie générale en fonction du site tumoral et de son accessibilité. La réalisation préalable d’un examen cytologique après ponction-aspiration intratumorale à l’aide d’une aiguille fine a une grande valeur d’orientation quand le résultat en est positif. Cependant, un résultat négatif n’a pas de valeur formelle et un résultat positif ne dispense en aucun cas du diagnostic de certitude apporté exclusivement par l’analyse anatomopathologique d’un fragment tissulaire. La biopsie ou la ponction à l’aiguille ont été autrefois accusées d’être responsables d’une aggravation de l’évolutivité tumorale voire d’en favoriser la dissémination. Il est évident qu’il n’en est rien à la condition bien sûr qu’un traitement soit mis en œuvre dès le diagnostic acquis. Il faut en outre rappeler que rien n’est plus préjudiciable au patient qu’un retard diagnostique qui peut devenir important si le seul geste diagnostique proposé est vulnérant comme par exemple une exérèse chirurgicale.

Imagerie en oncologie

Le développement des techniques modernes d'imagerie a permis une amélioration considérable de la détection des volumes tumoraux dans les organes profonds notamment abdominothoraciques ou cérébraux. Cependant, aucun examen d'imagerie ne permet autre chose que l'interprétation d'images dont aucune ne dispense d'un examen anatomopathologique avant d'affirmer la présence d'un cancer.

Toutefois, quand le diagnostic de nature est acquis et uniquement dans ce cas, l'imagerie joue alors un rôle capital dans la définition de l'extension tumorale locale, régionale et métastatique, les anomalies retrouvées n'ayant pas besoin le plus souvent d'être biopsiées pour être alors considérées comme néoplasiques : lacunes osseuses ou hépatiques, images rondes pulmonaires, adénopathies lymphographiques ou tomodensitométriques, etc.

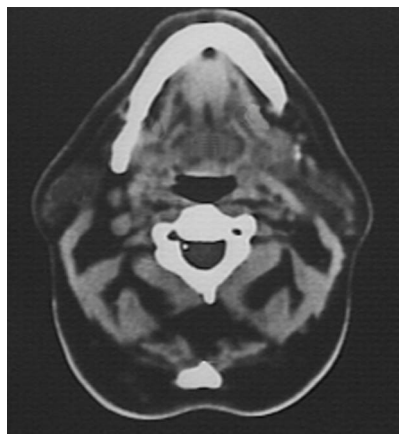
En revanche, la survenue d'une anomalie iconographique unique lors du suivi d'un patient antérieurement traité pour cancer ne doit pas déboucher systématiquement sur le diagnostic *a priori* de fait nouveau tumoral et mérite une preuve anatomopathologique.

D'ailleurs, les techniques d'abord biopsiques ou cytologiques se conjuguent de plus en plus souvent avec l'imagerie (scanner, échographie, IRM) pour la réalisation de prélèvements guidés d'organes profonds dispensant, tout au moins lors de la phase diagnostique, d'un abord chirurgical.

La performance des différentes techniques d'imagerie est différente suivant la zone explorée :

- la tomodensitométrie (fig. 1.1) ou scanner constitue l'exploration de choix de l'encéphale, du thorax et de la région lombo-aortique ganglionnaire ;
- l'IRM est particulièrement performante pour l'ensemble du système nerveux central (fig. 1.2), ainsi que pour les parties molles musculaires et les régions latéropelviennes ;
- l'échographie est utilisée en première intention dans l'exploration hépatique et abdominopelvienne viscérale ;
- les scintigraphies sont essentielles à l'exploration du squelette à la recherche de métastases osseuses ou de la thyroïde à la recherche de troubles de la fixation de l'iode radioactif. Plus récemment les tomographies par émission de positons (TEP) ont amélioré la spécificité des scintigraphies en utilisant du glucose marqué au fluor radioactif.

► **Fig. 1.1.** Coupe tomodensitométrique passant par l'oropharynx (aspect normal). ►



► **Fig. 1.2.** IRM de l'extrémité céphalique, coupe sagittale (épaississement pathologique du toit et de la face postérieure du cavum). ►



CLASSIFICATIONS CLINIQUES DES TUMEURS

La nécessité depuis longtemps perçue d'une expression universellement partagée des situations cliniques et de leurs conséquences pronostiques explique le développement de classifications cliniques, anatomocliniques et anatomopathologiques. Elles permettent un langage international commun indispensable à la comparaison des résultats thérapeutiques.

La classification clinique internationale la plus répandue est le système TNM de l'Union internationale contre le cancer (UICC) :

- T, pour la tumeur primitive ;
- N, pour les adénopathies (*nodes*) ;
- M, pour les métastases.

Il s'agit d'une classification essentiellement clinique, adaptée aux contraintes anatomiques topographiques de chaque localisation tumorale.

■ **Catégories T**

Deux éléments sont pris en compte pour exprimer dans la classification TNM la présentation clinique de la tumeur primitive : son extension locale, en particulier aux structures adjacentes, et sa taille exprimée en centimètres. Ainsi, on décrit schématiquement des tumeurs classées :

- T0 : il n'a pas été possible de mettre en évidence de formation tumorale au niveau de l'organe examiné ;
- Tis (*in situ*) : existence d'un carcinome intraépithélial ou *in situ*, ce qui constitue en fait une définition plus microscopique que clinique ;
- T1 : lésion tumorale maligne limitée, mobile, le plus souvent superficielle, n'altérant pas la fonction de l'organe en cause et le plus souvent inférieure à 2 ou 3 cm de diamètre, sauf circonstances anatomiques particulièrement exiguës (larynx, par exemple) ;
- T2 : lésion localement étendue ne franchissant cependant pas les limites de la zone anatomique prise pour référence et donc conservant une mobilité par rapport aux structures adjacentes ; souvent comprise entre 2-3 et 4-5 cm ;

- T3 : lésion sortie de la zone anatomique initiale avec fixation aux organes voisins tels que l'os, le cartilage, les muscles ou les vaisseaux ; en règle générale, supérieure à 5 cm de diamètre ;
- T4 : tumeur envahissant massivement les structures adjacentes avec création de communications tumorales entre organes voisins (fistules vésicovaginale, trachéobronchique, par exemple) ou entraînant une ulcération tumorale des plans cutanés (sein). Il s'y associe souvent une destruction des organes de soutien tels que l'os ou le cartilage.

■ **Catégories N**

L'évaluation clinique et/ou radiologique de l'extension métastatique ganglionnaire est une étape majeure de l'appréciation du volume tumoral et du pronostic. Une des difficultés repose dans la diversité des aires ganglionnaires susceptibles d'être concernées et donc dans l'expression codée de leur envahissement :

- N0 : pas d'adénopathie palpable ou décelable ;
- N1 : adénopathie palpable ou décelable unique, mobile et de petit volume, en règle moins de 2 à 3 cm ;
- N2 : adénopathie(s) mobile(s) dont la taille est comprise entre 3 et 5 cm et donc très probablement métastatique ; la ou les anomalies ganglionnaires peuvent être uni- ou bilatérales ;
- N3 : adénopathie fixée aux structures profondes (vaisseaux, muscles, os) ou ayant un diamètre supérieur à 6 cm ; dans la plupart des cas, la taille ganglionnaire est l'élément essentiel.

L'examen anatomopathologique des prélèvements ou évidements ganglionnaires chirurgicaux permet de classer les ganglions en N⁺ ou N⁻ selon qu'ils sont envahis ou pas, et R⁺ ou R⁻ selon que la capsule ganglionnaire est franchie ou non. L'existence d'embolies vasculaires est considérée comme ayant la même signification qu'une rupture capsulaire.

■ **Catégories M**

La classification TNM ne prend pas en compte le type et le lieu de l'extension métastatique mais uniquement son absence ou sa présence, dans la mesure où cette précision comporte une connotation pronostique fondamentale à elle seule. Il persiste, en fonction des pathologies concernées, une ambiguïté quant aux moyens mis en œuvre pour déceler d'éventuelles métastases dont la fréquence de constatation peut dépendre de l'ampleur des explorations réalisées. Il est cependant possible de proposer une sous-classification comme suit :

- M0 : pas d'évidence de métastases ;
- M1 : métastase unique limitée à un seul organe ;
- M2 : métastases multiples confinées à un seul organe ou région anatomique avec conséquences fonctionnelles minimales ;
- M3 : envahissement métastatique de plusieurs organes avec conséquences fonctionnelles modérées ;
- M4 : envahissement de plusieurs organes avec retentissement fonctionnel sévère ;
- Mx : explorations à la recherche de métastases non réalisées ;
- M⁺ : métastases confirmées par un examen anatomopathologique.

Enfin, il est possible d'affecter à la lettre M un indice anatomique (Mp pour poumon, Mb pour os...).

■ **Stades**

L'utilisation d'une classification comme celle présentée précédemment permet de regrouper les présentations cliniques en fonction de leur curabilité potentielle et des grandes orientations thérapeutiques qui y correspondent :

- stade I : T1 N0 M0 ; tumeur limitée à l'organe initial, de petit volume accessible à un traitement local avec éventuellement traitement régional de principe permettant la guérison dans 70 à 90 % des cas ;
- stade II : T2 et/ou N1 M0 ; tumeur localement étendue pouvant toujours bénéficier d'un traitement locorégional complet et efficace mais comportant un risque d'échec métastatique faisant que les chances de guérison définitive sont voisines de 50 % ;
- stade III : T3 et/ou N2 M0 ; tumeur locorégionalement avancée, étendue aux organes de voisinage dont le contrôle local n'est pas systématiquement acquis ; par ailleurs, risque élevé de métastases, l'ensemble conduisant à une perspective de guérison de l'ordre de 20 % ;
- stade IV : T4 et/ou N3 et/ou M⁺ ; cumule un contrôle local très aléatoire et/ou la présence de métastases, ce qui ne permet d'espérer qu'une guérison tout à fait exceptionnelle dans la plupart des formes tumorales.

■ **Classification postopératoire**

Pour tenir compte de l'apport des données postopératoires et anatomopathologiques, la classification TNM clinique peut être complétée par l'expression standardisée des constats chirurgicaux et/ou microscopiques. On parle alors de pTNM qui résume parfois le TNM comme, par exemple, dans les cancers de l'ovaire.

Par ailleurs, le TNM (ou le pTNM) peut être utilisé après traitement pour exprimer l'existence ou non d'un résidu tumoral sous la forme suivante :

- Rx : tumeur résiduelle non évaluable ;
- R0 : pas de tumeur résiduelle ;
- R1 : tumeur résiduelle microscopique ;
- R2 : tumeur résiduelle macroscopique.

■ CLASSIFICATIONS MORPHOLOGIQUES DES TUMEURS

Au-delà des classifications cliniques, l'analyse anatomopathologique des tumeurs utilise également des classifications pour exprimer les éléments morphologiques susceptibles d'aider à la caractérisation tumorale et à la prévision pronostique.

Tout examen anatomopathologique d'une pièce d'exérèse débute par une description macroscopique de la tumeur portant notamment sur ses dimensions, son aspect, son contenu et éventuellement sur ses rapports avec les organes de voisinage s'ils sont examinables.

Ensuite, la nature de la tumeur, son caractère infiltrant ou superficiel, la profondeur de son extension, la participation d'organes de voisinage, l'existence d'embolies tumorales intravasculaires, d'un engainement périnerveux, sont tous des éléments importants reconnus à l'examen microscopique.

Il est habituel d'établir le grade tumoral en exprimant la différenciation relative de la tumeur par rapport au tissu normal de référence. Ainsi, on retient :

- grade 1 : tumeur bien différenciée, comparable à l'organe normal de référence et en règle générale d'évolutivité faible ;

- grade 2 : tumeur moyennement différenciée ;
- grade 3-4 : tumeur peu différenciée, parfois difficile à rattacher à un tissu d'origine et généralement de forte évolutivité locale et métastatique.

L'analyse immunohistochimique complémentaire peut apporter des éléments permettant de préciser la nature dans les situations où la seule observation morphologique ne suffit pas à établir un diagnostic formel. Ces techniques sont indispensables, par exemple, à la caractérisation des différentes formes de lymphomes malins non hodgkiniens, mais sont également fréquemment utilisées lors de l'examen d'une localisation métastatique inaugurale pour orienter vers la recherche de la maladie primitive.

Chaque fois que cela est possible, une classification double, clinique et anatomopathologique, doit être utilisée, permettant une intercomparaison correcte entre les différents groupes de patients.

MARQUEURS TUMORAUX CIRCULANTS

Leur utilisation dans le diagnostic précoce et *a fortiori* dans le dépistage systématique des cancers n'est pas correcte dans la mesure où aucun des marqueurs sériques connus à l'heure actuelle ne présente une spécificité et une sensibilité suffisantes pour être réellement utile dans cette perspective.

Ainsi, de nombreux cancers, même avancés, ne s'accompagnent d'aucune élévation des marqueurs et, à l'inverse, le taux de ces substances peut être élevé dans le sérum d'un patient en raison de l'existence d'une pathologie non tumorale, comme le tabagisme ou l'insuffisance hépatique éthylique pour l'ACE. Seul le dosage systématique du PSA (antigène spécifique prostatique) peut prétendre, sans y parvenir complètement, à constituer un test de « dépistage » chez l'homme de plus de 50 ans à la condition expresse qu'il ne dispense pas d'un examen clinique (toucher rectal [TR]) et d'un diagnostic anatomopathologique le cas échéant.

L'intérêt essentiel des marqueurs tumoraux sériques (tableau 1.II) réside en fait dans l'aide éventuelle qu'ils apportent lors de l'évaluation de l'efficacité thérapeutique ou lors du suivi après traitement, quand ils sont initialement à des taux anormalement élevés.

Tableau 1.II. Recommandations d'utilisation systématique des moyens de diagnostic précoce

Marqueur tumoral	Exemple de tumeur	Situation non tumorale avec élévation possible du marqueur
Hormones		
Gonadotrophine chorionique, sous-unité β (β -HCG)	Choriocarcinome placentaire, tumeurs gonadiques	Grossesse
Calcitonine	Carcinome médullaire de la thyroïde	
Catécholamines et leurs métabolites	Phéochromocytome	
Antigènes oncofœtaux		
α -fœtoprotéine (AFP)	Carcinome hépatocellulaire, tumeurs gonadiques	Cirrhose hépatique, hépatite toxique ou infectieuse
Antigène carcino-embryonnaire (ACE)	Adénocarcinomes du sein, du côlon, du pancréas, de l'ovaire	Pancréatite, colopathie inflammatoire, cirrhose hépatite, tabagisme

Suite du tableau 1.II. ➤

Marqueur tumoral	Exemple de tumeur	Situation non tumorale avec élévation possible du marqueur
Isoenzymes		
Phosphatases acides prostatiques	Adénocarcinome prostatique	Adénome prostatique, prostatite
Neuron Specific Enolase (NSE)	Carcinomes pulmonaires à petites cellules, neuroblastomes	
Protéines spécifiques		
Antigène prostatique spécifique (PSA)	Adénocarcinome prostatique	Prostatite, adénome prostatique
Immunoglobuline monoclonale	Myélome multiple	Gammapathie monoclonale isolée
CA 15-3	Adénocarcinome mammaire	
CA 125	Adénocarcinome ovarien	Grossesse, péritonite
CA 19-9	Adénocarcinome pancréatique, colique	Pancréatite, colite ulcéreuse

Points clés

- Le diagnostic d’une affection maligne nécessite une preuve anatomopathologique.
- Le diagnostic individuel précoce a une influence majeure sur le pronostic global, améliorant les possibilités de contrôle local et diminuant le risque de métastases à distance.
- Le dépistage des cancers n’est envisageable en pratique que pour les maladies fréquentes bénéficiant par ailleurs d’un traitement régulièrement efficace pour les situations tumorales diagnostiquées de la sorte.
- Le diagnostic des cancers a considérablement bénéficié des progrès de l’imagerie moderne, notamment pour ce qui est du bilan d’extension préalable à tout traitement.
- Les classifications cliniques des cancers, notamment la classification TNM, ont pour but de faciliter la comparaison des résultats thérapeutiques obtenus pour des groupes homogènes de tumeurs.
- Les marqueurs tumoraux n’ont pas d’intérêt dans le dépistage ou le diagnostic précoce ; ils peuvent en revanche être utiles lors de l’évaluation de l’efficacité thérapeutique et, dans certains cas, lors du suivi après traitement.

Principes généraux de traitement des cancers¹

2

N. DALY-SCHVEITZER

- DONNÉES GÉNÉRALES
- STRATÉGIE DÉCISIONNELLE

La qualité de l'évaluation tumorale initiale et l'opportunité du premier traitement sont décisives pour l'avenir du patient. En fait, il existe peu de situations en médecine où la première décision influence aussi fortement le pronostic vital à terme. En effet, d'une part, les possibilités de corriger une démarche initiale mal adaptée sont faibles, et, d'autre part — et surtout —, les chances de guérison d'une récurrence ou d'une métastase par un traitement de deuxième intention sont considérablement inférieures aux performances d'un traitement initial bien adapté et correctement réalisé.

► DONNÉES GÉNÉRALES

Le principe fondamental de toute thérapeutique est de guérir le patient avec le minimum possible de séquelles fonctionnelles ou anatomiques, immédiates et à long terme. Plusieurs facteurs concourent au choix thérapeutique initial :

- le volume tumoral ;
- le site lésionnel ;
- l'évolutivité tumorale ;
- l'histoire naturelle connue de la pathologie tumorale en cause ;
- le risque métastatique ;
- la mortalité et la morbidité, aiguës et chroniques, du traitement ;
- les taux de guérison envisageables avec les traitements disponibles ;
- les effets secondaires immédiats et à long terme desdits traitements ;
- l'état clinique général du patient au regard de la faisabilité thérapeutique.

De façon générale, les traitements conservateurs ne peuvent pas être proposés pour les tumeurs volumineuses. Ils ne sont possibles que pour les tumeurs de petite taille et font appel le plus souvent à des associations thérapeutiques, radiochirurgicales en particulier (sein, ORL, rectum, par exemple). Par ailleurs, le choix entre les différentes options thérapeutiques repose sur l'expérience personnelle ou — mieux — partagée mais surtout sur les résultats publiés, fruits de la recherche clinique indispensable au progrès cancérologique.

Cependant, la faisabilité de la stratégie thérapeutique optimale peut se heurter à un certain nombre d'obstacles propres au patient, au premier rang desquels se situe l'état général global. Son évaluation est primordiale et, compte tenu de la multiplicité des éléments cliniques qui le constituent, il en a été proposé une expression standardisée sous forme d'échelles dites de performance. La plus

1. Cf. item n° 141, *Cancérologie générale*, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.

ancienne et la plus détaillée est celle de Karnofsky publiée en 1948 (tableau 2.I). Sa relative complexité rend son utilisation quotidienne malaisée et il lui est souvent préféré l'échelle de performance proposée plus récemment par l'OMS (tableau 2.II).

Tableau 2.I. Échelle de performance de Karnofsky

Activité normale sans nécessité de soins particuliers	100	État clinique normal, sans plaintes, pas de signes de maladie
	90	Activité normale possible, mais avec certains signes ou symptômes de maladie
	80	Activité normale possible mais avec effort, présence de signes ou symptômes de maladie
Incapacité au travail, vie normale à domicile ; aide variable nécessaire pour la plupart des besoins personnels	70	Autonomie pour les besoins personnels ; incapacité à une activité normale y compris professionnelle
	60	Nécessité d'une assistance occasionnelle mais autonomie pour la plupart des besoins personnels
	50	Nécessité d'une assistance importante et de soins médicaux fréquents
Incapacité aux besoins personnels, nécessité d'une hospitalisation ou équivalent, maladie susceptible de progresser rapidement	40	Incapacité, nécessité d'une assistance et de soins spéciaux
	30	Incapacité sévère, hospitalisation nécessaire, décès non imminent
	20	Très grande incapacité, hospitalisation indispensable
	10	Période terminale, décès à brève échéance
	0	Décès

Tableau 2.II. Échelle de performance de l'OMS

État	Définition
0	Activité normale
1	Patient symptomatique mais ambulatoire
2	Alitement < 50 % du temps
3	Alitement > 50 % du temps
4	Alitement permanent

STRATÉGIE DÉCISIONNELLE

● *Décision pluridisciplinaire*

En fonction des données précédentes, une stratégie thérapeutique sera élaborée avant d'être proposée au patient. Cette phase de réflexion préthérapeutique est obligatoirement pluridisciplinaire et concertée entre les différents acteurs de l'évaluation diagnostique, de la réalisation thérapeutique et de la prise en charge globale du patient. Cette concertation rassemble au moins :

- au titre de l'évaluation diagnostique : anatomopathologiste, imagier, biologiste ;

- pour la réalisation thérapeutique : chirurgien, radiothérapeute, chimiothérapeute ;
- dans le souci d'une prise en charge globale : infirmiers, psychologues, travailleurs sociaux...

Ce groupe de professionnels, sans l'existence opérationnelle duquel il ne peut y avoir d'orientation stratégique sûre et adaptée, se réunit régulièrement sous la forme aujourd'hui consacrée par l'usage d'une Unité de concertation pluridisciplinaire oncologique (UCPO) avec pour mission de retenir pour chaque patient une orientation partagée et adaptée. Chaque compte rendu, communiqué au médecin traitant, figure au dossier médical du patient et constitue un temps clef de la prise en charge. L'orientation initialement retenue est bien entendu susceptible d'être revue en cas de fait nouveau, toujours selon la même procédure.

► *Principes de l'association thérapeutique*

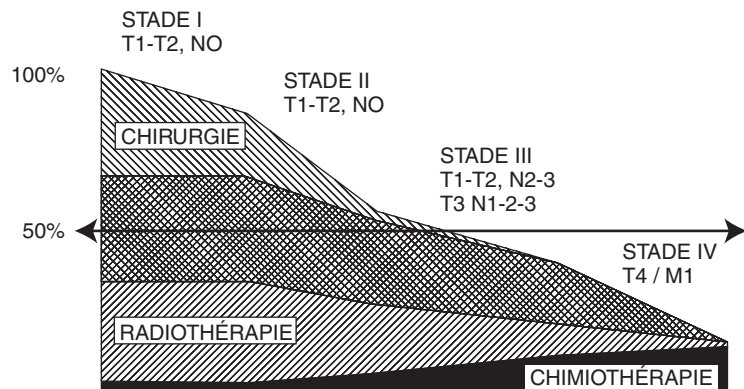
La plupart des cancers relèvent d'une approche combinée faisant appel à plusieurs traitements cancérologiques spécifiques, essentiellement la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie.

Cette association thérapeutique a pour but d'utiliser les avantages de chacun de ces traitements en fonction de l'extension de la maladie (fig. 2.1) et du but thérapeutique global poursuivi.

Dans les options à visée curative :

- la chirurgie s'adresse préférentiellement aux maladies locales dont l'exérèse est possible et comporte souvent dans le même temps un inventaire diagnostique (évidemment ganglionnaire, par exemple) ;
- la radiothérapie apporte le maximum d'efficacité dans le traitement de la maladie régionale microscopique qu'elle soit avérée (irradiation postopératoire) ou qu'elle soit éventuelle (irradiation de principe) ;
- la chimiothérapie est le seul traitement adapté à la maladie métastatique qu'elle soit potentielle (chimiothérapie adjuvante) ou patente (chimiothérapie de nécessité).

► **Fig. 2.1.** Schéma d'indications et performances respectives (taux de guérison) de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie en fonction de l'extension des cancers au moment du traitement initial. ►



Les diverses combinaisons possibles, chaque fois adaptées à la situation anatomo-clinique donnée et au patient qui la présente, ont cependant pour effet d'entraîner une sommation, parfois une potentialisation, des effets secondaires liés à chacun des traitements. Il est donc habituel que chacun des traitements associés soit mis en œuvre selon une procédure et/ou une posologie qui tient

compte de sa prescription associée à une autre thérapeutique. C'est ainsi que, par exemple, lors d'une association radiochirurgicale, la chirurgie d'exérèse n'a pas la nécessité d'être étendue systématiquement aux régions péri-tumorales macroscopiquement normales, la technique et la posologie de la radiothérapie postopératoire incluant ces régions étant choisies en tenant compte de la chirurgie préalable.

Ceci explique que l'association thérapeutique retenue fasse l'objet d'une proposition pluridisciplinaire initiale globale, fondamentalement différente d'une addition thérapeutique successive dans laquelle chaque traitement tente de compenser les insuffisances et/ou les échecs du précédent, le plus souvent sans succès.

Enfin, il est capital de rappeler que le choix thérapeutique initial est déterminant, les possibilités de rattraper une orientation initiale mal adaptée étant très réduites. Ceci souligne l'importance décisive de l'évaluation préthérapeutique initiale et du choix thérapeutique concerté qui en découle.

■ **Information du patient**

L'information du patient, au-delà d'être une obligation éthique et légale, est une nécessité opérationnelle dans la mesure où il est indispensable que le patient adhère à la proposition thérapeutique qui lui est faite en connaissance de cause. Plusieurs éléments doivent être soulignés :

- l'interlocuteur doit être le patient lui-même, accompagné ou non de ses proches ; une information orientée quasi exclusivement vers la famille, excluant peu ou prou le patient, est le gage de difficultés relationnelles à venir ;
- l'information doit être répétée, le patient n'étant pas en mesure de tout assimiler notamment lors des toutes premières phases où son anxiété bien naturelle l'empêche d'être complètement attentif et réceptif ;
- l'information doit être délivrée de façon homogène par l'ensemble des interlocuteurs qu'est susceptible de rencontrer (et de questionner) le patient ; il s'agit là d'un point important, difficile à obtenir en toutes circonstances, largement facilité par les réunions d'unité ou de service au cours desquelles les membres de l'équipe soignante atteignent le même niveau d'information. Il est vivement conseillé de mentionner dans le dossier médical les éléments d'information qui ont été communiqués au patient ;
- l'information écrite, sous formes diverses (brochures, livrets, feuille d'information...) est utile mais ne dispense pas de la relation verbale informative ;
- l'inclusion du patient dans une démarche de recherche clinique avec ou sans bénéfice direct oblige à l'obtention, préalable à l'inclusion, du consentement écrit du patient.

Récemment deux dispositions sont venues compléter les éléments précédents :

- la preuve de la réalité de cette information incombe désormais au médecin ainsi qu'à l'établissement de soins le cas échéant, et non plus au patient comme auparavant qui devait apporter la preuve (difficile) qu'il n'avait pas été informé complètement ou correctement ;
- la loi du 4 mars 2002 permet à tout patient d'avoir un accès direct à son dossier médical, de le consulter en présence ou non d'un médecin et d'en demander une copie.

Ces derniers points ne viennent qu'officialiser une évolution déjà engagée visant à équilibrer la relation patient-soignant sans pour autant exonérer l'équipe soignante de ses devoirs d'écoute, de soutien et d'accompagnement.

■ Réseaux de soins

La prise en charge des patients porteurs de cancer concerne habituellement de multiples intervenants tant dans la phase diagnostique que thérapeutique, mais aussi lors du suivi. Exceptionnellement ces intervenants peuvent être tous réunis dans le même lieu mais, habituellement, ils sont répartis dans le tissu sanitaire qui entoure le domicile du patient.

Dans le souci de préserver une qualité homogène de prise en charge quels que soient le lieu de domicile du patient et son type d'entrée dans le système sanitaire, des réseaux de soins cancérologiques ont été développés au cours des dernières années.

Ces réseaux, le plus souvent de taille régionale, sont construits autour de centres référents. Dans chaque bassin de population, une concertation pluridisciplinaire sous la forme d'une UCPO régulière est assurée par les différents acteurs quels que soient leurs lieux ou modes d'exercice. Ces réseaux supposent, pour être complètement efficaces, de disposer de référentiels partagés de prise en charge et d'un dossier médical minimum commun.

Ils sont déjà, et seront encore plus dans l'avenir, un levier puissant de l'amélioration continue des soins initiaux mais aussi du suivi des patients.

Tumeurs des voies aérodigestives supérieures¹

3

N. DALY-SCHVEITZER

- ▶ ÉPIDÉMIOLOGIE
- ▶ ANATOMIE
- ▶ ANATOMIE PATHOLOGIQUE
- ▶ HISTOIRE NATURELLE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DES VADS
- ▶ PRINCIPES COMMUNS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DES VADS
- ▶ PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES GÉNÉRAUX DES CANCERS DES VADS
- ▶ MOYENS THÉRAPEUTIQUES
- ▶ CAVITÉ BUCCALE
- ▶ HYPOPHARYNX
- ▶ LARYNX
- ▶ NASOPHARYNX
- ▶ SINUS DE LA FACE ET FOSSES NASALES
- ▶ GLANDES SALIVAIRES

Les cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) constituent un groupe anatomiquement hétérogène d'affections tumorales développées essentiellement aux dépens de la muqueuse de recouvrement des conduits aériens et digestifs et de leurs orifices anatomiques, jusqu'au défilé cervicothoracique. Leur situation sur les axes fonctionnels majeurs de la respiration et de l'alimentation, leur topographie cervicofaciale au niveau de zones découvertes et à proximité de nombreux organes des sens, en font des pathologies richement symptomatiques dont le traitement entraînera fréquemment des conséquences cosmétiques et fonctionnelles importantes. Enfin, les circonstances favorisantes, dominées par le tabagisme et l'alcoolisme, expliquent que leur diagnostic soit fréquemment tardif malgré leur traduction symptomatique souvent précoce.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les cancers des VADS sont responsables en France d'environ 9 000 décès annuels et représentent environ 10 % des cancers chez l'homme et moins de 2 % chez la femme, le *sex-ratio* étant de l'ordre de 30/1 en faveur des hommes. Il est à noter que le développement des habitudes toxiques alcool-tabagiques chez les femmes devrait progressivement corriger cet écart. Il s'agit là en effet des circonstances favorisantes majeures dans notre pays, l'intoxication double ayant des effets de potentialisation respective forte. Il est souvent associé à cette intoxication une mauvaise hygiène bucco-dentaire responsable d'un état inflammatoire chronique et de difficultés nutritionnelles aggravées par l'éthylisme.

Pour certaines formes tumorales, les données épidémiologiques sont très différentes :

- infection par le virus d'Epstein-Barr et cancers « endémiques » du rhino-pharynx ;
- mastication du bétel et cancers de la muqueuse buccale en Inde ;

- exposition aux poussières de bois et adénocarcinomes ethmoïdaux chez les professionnels exposés ;
- syndrome de Plummer-Vinson et cancers de la région rétrocrico-aryténoïdienne chez la femme ;
- enfin, absence de facteurs favorisants connus pour les tumeurs des glandes salivaires ou les sinus de la face autres que l'ethmoïde.

Ce sont des tumeurs graves du fait de la conjonction de plusieurs facteurs :

- agressivité propre de ces cancers qui sont rapidement invasifs et très lymphophiles ;
- importance fonctionnelle des régions anatomiques dans lesquelles ils se développent, expliquant le caractère souvent mutilant des chirurgies radicales ;
- fréquence des cancers multiples, expliquée par le rôle carcinogène de l'alcool et du tabac exercé sur l'ensemble de la muqueuse des VADS mais aussi sur celle de l'œsophage et des bronches ;
- retentissement de l'intoxication alcool-tabagique sur l'ensemble de l'organisme, en particulier par le biais de la dénutrition et de l'atteinte des fonctions hépatiques, respiratoires et vasculaires.

ANATOMIE

L'anatomie des VADS est particulièrement complexe en grande partie parce que sont concentrées dans la zone la plus étroite de l'organisme l'ensemble des voies de communication entre la tête et le reste du corps. Ainsi, les structures fonctionnelles sont souvent impactées les unes dans les autres, comme les conduits pharyngo-œsophagien et laryngotrachéaux.

Le réseau lymphatique, satellite du système veineux, est dans l'ensemble particulièrement dense bien qu'il existe des différences nettes entre les sites anatomiques (fig. 3.1). Ainsi, le versant digestif, pharyngé, possède un drainage lymphatique important, richement anastomotique, faisant de l'extension ganglionnaire des tumeurs du rhino-, oro- ou hypopharynx une éventualité très fréquente. En revanche, le versant aérien (larynx, sinus de la face, cavité nasale) est moins abondamment vascularisé, expliquant une faiblesse relative du risque ganglionnaire par rapport aux tumeurs pharyngées.

Par ailleurs, le réseau lymphatique est largement en communication avec le réseau sanguin veineux, expliquant qu'une extension ganglionnaire constitue en outre un index de risque métastatique hématogène.

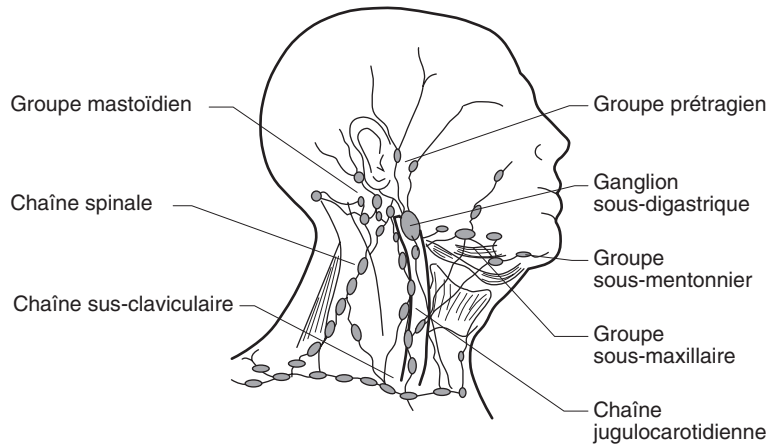
ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La plupart des cancers des VADS sont développés à partir de l'épithélium malpighien de surface, expliquant que la forme histologique tumorale la plus fréquente soit le carcinome épidermoïde plus ou moins différencié, allant de la forme très orthoplasique dite spinocellulaire ou verruqueuse, aux types indifférenciés plus souvent de topographie oro- ou rhinopharyngée.

Les tumeurs épithéliales non épidermoïdes (10 %) représentent un groupe très hétérogène, dans lequel on peut individualiser les carcinomes du nasopharynx (ou cavum) ou les adénocarcinomes des sinus de la face ou des glandes salivaires principales ou accessoires.

Les VADS peuvent donner naissance également à des tumeurs non épithéliales comme les lymphomes malins, le plus souvent non hodgkiniens, se développant

► **Fig. 3.1.** Anatomie schématique des aires ganglionnaires cervicales. ►



au niveau des amas lymphoïdes les plus importants (oropharynx, rinopharynx). Enfin, les muqueuses notamment des fosses nasales peuvent être le siège d'un mélanome malin, les structures osseuses d'ostéo- ou de chondrosarcomes, les parties molles de la face et du cou de fibro- ou d'histiocytofibrosarcomes.

HISTOIRE NATURELLE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DES VADS

■ *Tumeur primitive*

La lésion initiale est muqueuse superficielle, souvent érythémateuse, discrètement surélevée et à ce stade peu symptomatique. Ensuite, surviennent l'extension en surface et surtout l'infiltration en profondeur dont l'importance sera variable en fonction des sites anatomiques. En règle, l'infiltration musculaire est précoce, suivant les faisceaux, ainsi que l'extension péri-neurale et endovasculaire. La tumeur peut atteindre le périoste osseux puis l'os médullaire, profitant en général de toutes les zones de faiblesse anatomique, nombreuses dans la région : trous de la base du crâne, canal dentaire, etc.

Ceci oblige chaque fois à ne pas limiter l'exploration au seul site initial et ce d'autant plus qu'il peut exister plusieurs tumeurs simultanées au niveau de l'ensemble de ces muqueuses soumises aux mêmes risques toxiques.

■ *Extension ganglionnaire*

L'extension ganglionnaire est habituellement logique, les tumeurs latéralisées ayant un drainage homolatéral préférentiel. Cependant les nombreuses anastomoses lymphatiques et la situation souvent paramédiane des tumeurs primitives expliquent la fréquence des atteintes ganglionnaires bilatérales. Ce risque de bilatéralité est bien entendu d'autant plus élevé que l'extension homolatérale est importante (tableau 3.1). En règle générale, les tumeurs peu différenciées donnent plus souvent des adénopathies que les formes de faible grade.

Il est par ailleurs possible que l'extension ganglionnaire résume la présentation clinique, la maladie initiale muqueuse n'étant jamais mise en évidence, soit qu'elle soit restée infraduinque, soit qu'elle ait été abrasée mécaniquement ou détruite

par un phénomène immunologique local. Cette situation d'adénopathie(s) cervicale(s) métastatique(s) d'un carcinome épidermoïde de siège initial non retrouvé représente globalement 15 à 20 % des présentations cliniques initiales.

Tableau 3.I. Incidence des métastases ganglionnaires en fonction du site primitif

Site	Pourcentage de ganglions palpables lors du diagnostic	Pourcentage de positivité ganglionnaire en l'absence d'adénopathies palpables lors du diagnostic
Plancher buccal	30 à 60	40 à 50
Langue mobile	30 à 60	25 à 0
Cavum	90	–
Loge amygdalienne	50 à 80	25
Base de langue	50 à 70	70
Parois pharyngées	30 à 50	35
Larynx sus-glottique	50 à 70	35

Les carcinomes épidermoïdes des VADS sont lymphophiles, en particulier ceux développés sur les muqueuses à fonction digestive préférentielle (pharynx, par exemple). Il existe des éléments anatomiques précis permettant de rattacher une zone ganglionnaire à un site d'origine, en remarquant que l'existence d'une métastase ganglionnaire volumineuse, comme d'ailleurs la chirurgie et/ou l'irradiation, est susceptible de perturber la circulation lymphatique normale, pouvant conduire à l'apparition de localisations ganglionnaires hors des sites habituels de drainage.

► **Extension métastatique viscérale**

Le risque métastatique viscéral a été pendant longtemps sous-estimé, en grande partie masqué par l'évolution plus ou moins bien contrôlée par le traitement de la maladie primitive cervicale. En fait, soit par voie veineuse directe soit par l'intermédiaire des multiples communications entre le réseau lymphatique et veineux, le risque métastatique est important, voisin en moyenne de 30 %. Le volume de la tumeur primitive, son grade et surtout l'importance de l'extension ganglionnaire constituent des éléments prédictifs majeurs de ce risque. Les localisations métastatiques sont essentiellement pulmonaires et osseuses, dans une moindre mesure hépatiques et cérébrales.

► **PRINCIPES COMMUNS DU DIAGNOSTIC CLINIQUE DES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES DES VADS**

► **Circonstances de découverte**

Elles varient en fonction de la topographie tumorale :

- cavité buccale : douleur (glossodynie) ou sensation de corps étranger provoquée par une tuméfaction ou une petite ulcération saignant lors de traumatismes mineurs ;

- oropharynx : douleurs souvent provoquées par la déglutition, irradiant fréquemment vers l'oreille (odynophagie) ;
- hypopharynx : gêne mécanique à la déglutition (dysphagie), d'abord intermittente puis permanente, avec otalgie réflexe fréquente ;
- larynx : modification de la voix (dysphonie), dyspnée laryngée, crachats sanglants.

Tous ces signes survenant chez un sujet de plus de 45 ans, alcool-tabagique, doivent faire rechercher un cancer des VADS. En fait, ces signes sont souvent d'apparition tardive ou sont négligés par le patient, ce qui explique que dans environ un tiers des cas, c'est une tuméfaction cervicale correspondant à un ganglion métastatique qui amène le patient à consulter.

■ Examen clinique

L'examen ORL de base doit explorer soigneusement les étages successifs des VADS :

- cavité buccale et oropharynx sont accessibles à l'inspection simple. Toute anomalie doit être systématiquement palpée à la recherche des deux caractéristiques essentielles de ces cancers que sont l'induration et le saignement au contact ;
- hypopharynx et larynx nécessitent un examen au miroir laryngé (laryngoscopie indirecte) avec ou sans anesthésie locale. On recherche une formation exophytique, une ulcération, une déformation des structures normales ou une diminution de la mobilité d'une corde vocale. Cet examen initial peut être complété par une endoscopie directe au fauteuil en utilisant un endoscope souple améliorant la visualisation directe des différentes zones anatomiques sans cependant la possibilité de biopsier d'éventuelles anomalies ;
- examen du cou : la palpation cervicale recherche avec soin des adénopathies accessibles, qui sont présentes dans plus de la moitié des cas.

En cas d'anomalie clinique et/ou endoscopique, l'exploration doit être systématiquement complétée par une panendoscopie sous anesthésie générale. Cet examen permet :

- de déterminer avec précision l'extension exacte et l'infiltration en profondeur d'une tumeur et de la biopsier aisément ;
- de s'assurer de l'absence d'un autre cancer simultané des VADS, de l'œsophage, de la trachée ou des bronches.

■ Exploration radiologique

Outre un cliché thoracique systématique, le bilan radiologique pourra faire appel à :

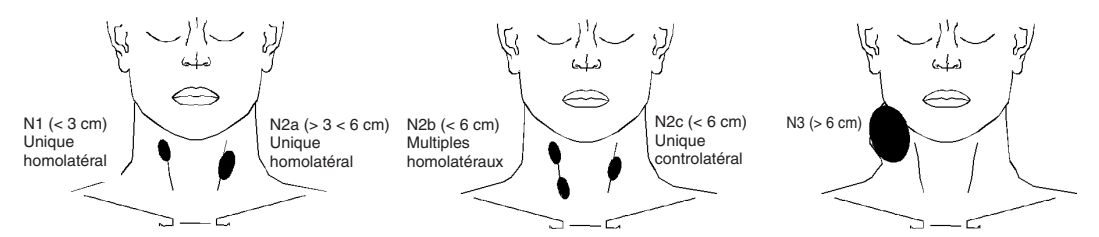
- une orthopantomographie pour vérifier l'intégrité de la mandibule et surtout évaluer l'état dentaire ;
- des tomographies du larynx de face ou une pharyngolaryngographie pour étudier la filière pharyngolaryngée, examens aujourd'hui le plus souvent remplacés par :
 - une tomodensitométrie, particulièrement performante pour apprécier l'extension en profondeur de certaines tumeurs, en particulier celles développées au niveau du cavum ou des sinus de la face, ainsi que l'éventuelle destruction osseuse ou cartilagineuse. Cette exploration peut être également utilisée pour la recherche d'adénopathies cervicales en particulier quand l'examen clinique est difficile pour des raisons de morphotype,
 - une exploration par IRM utile pour l'étude des parties molles notamment au niveau du rhinopharynx et de la base du crâne.

Au terme de cette évaluation, la tumeur est décrite selon les critères de la classification TNM, préalable indispensable à toute décision thérapeutique. Cette classification est particulièrement complexe en raison de la multiplicité des sites anatomiques concernés. Par ailleurs, elle ne dispense pas d’une description clinique et endoscopique précise améliorée encore par un schéma lésionnel coté. Toutefois, il existe une seule classification clinique concernant les ganglions cervicaux quel que soit le site de la tumeur primitive (tableau 3.II et fig. 3.2).

Tableau 3.II. Classification clinique des ganglions cervicaux métastatiques des cancers des VADS

Nx		Ganglions non évaluable
N0		Pas de ganglions palpables
N1		Ganglion unique, homolatéral à la lésion primitive, ne mesurant pas plus de 3 cm de diamètre
N2	N2A	Ganglion unique, homolatéral, de diamètre entre 3 et 6 cm
	N2B	Ganglions multiples, homolatéraux, ne dépassant pas 6 cm
	N2C	Ganglions multiples bilatéraux ou unique controlatéral, ne dépassant pas 6 cm
N3		Ganglion mesurant plus de 6 cm dans son grand diamètre

► **Fig. 3.2.** Schéma de la classification TNM des ganglions. ►



PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES GÉNÉRAUX DES CANCERS DES VADS

■ Bases du traitement

L’objectif prioritaire du traitement est d’obtenir un contrôle locorégional, c’est-à-dire d’éviter la rechute au niveau de la tumeur primitive ou des chaînes ganglionnaires cervicales. En effet, plus de 50 % des échecs thérapeutiques sont dus à des récives locorégionales, le reste se répartissant de façon à peu près égale entre les métastases à distance et les deuxièmes cancers. En raison de la grande lymphophilie des cancers des VADS, le traitement initial fera pratiquement toujours appel au traitement de la tumeur primitive et des ganglions, même si ceux-ci ne sont pas initialement cliniquement envahis. Enfin, compte tenu du terrain particulier sur lequel se développent les carcinomes épidermoïdes des VADS, le plan thérapeutique doit impérativement tenir compte des conditions générales imposées par le patient tant en terme d’état clinique objectif que parfois au regard de son comportement.

■ Chirurgie et radiothérapie

Ce sont les deux moyens thérapeutiques susceptibles de guérir un cancer des VADS. La chimiothérapie est à l'heure actuelle testée comme adjuvant aux deux moyens précédents sans qu'il soit encore possible d'affirmer qu'elle en améliore sûrement les performances.

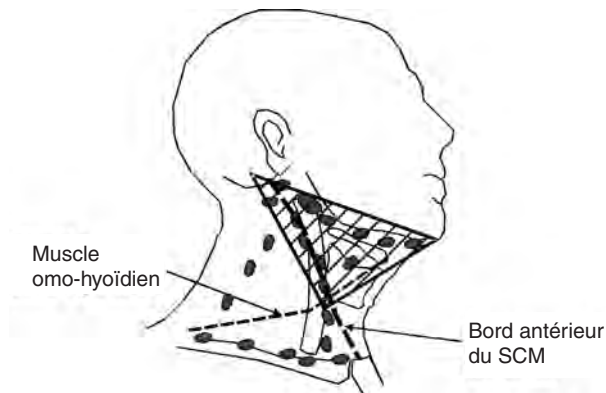
De façon schématique, la chirurgie a pour indication essentielle d'enlever la maladie macroscopique visible, essentiellement locale, la radiothérapie ayant pour rôle de traiter la maladie microscopique locorégionale, invisible initialement, mais source des récidives ultérieures. Il existe plusieurs exceptions à ce schéma fondamental liées à des circonstances anatomiques ou évolutives particulières qui seront abordées dans les chapitres topographiques suivants.

Cependant, une zone anatomique particulière fait le plus souvent l'objet d'une approche commune : les aires ganglionnaires cervicales. L'existence d'une adénopathie métastatique cliniquement palpable, constitue le plus souvent une indication d'évidement ganglionnaire chirurgical. Il existe alors deux techniques :

- l'évidement radical supprimant les fascias supérieurs et profonds, le muscle sternocléidomastoïdien dans la région cervicale latérale, les veines jugulaires interne et externe, le nerf spinal accessoire et la glande sous-maxillaire. Les séquelles fonctionnelles cervicoscapulaires sont en règle importantes ;
- l'évidement radical modifié appelé aussi fonctionnel regroupe une très large variété de gestes qui ont en commun d'être moins importants que le précédent. Le plus souvent le muscle sternocléidomastoïdien est conservé ainsi qu'une jugulaire sur deux.

Pour ce qui est des tumeurs de la cavité buccale et de l'oropharynx, un évidement sous-mento-sous-maxillo-sus-omohyoïdien, dit « triangulaire », permet d'enlever la totalité des premiers relais ganglionnaires (fig. 3.3).

► **Fig. 3.3.** Schéma de l'évidement dit « triangulaire » du cou.►



Si le volume de l'adénopathie peut commander le choix technique, l'utilisation d'une irradiation externe associée permet le plus souvent de réaliser un geste « fonctionnel » plutôt que systématiquement radical.

Le problème est beaucoup plus complexe quand l'examen clinique ne retrouve pas d'adénopathies palpables suspectes. Plusieurs attitudes sont alors envisageables :

- l'abstention thérapeutique ganglionnaire, exposant à un risque ultérieur de survenue d'une adénopathie clinique à partir des métastases infracliniques initiales non perceptibles. Ce risque peut être acceptable quand

il est au niveau maximum de 10 % (lèvre inférieure, par exemple), mais devient insupportable quand il atteint 30 %, ce qui correspond au risque moyen d'envahissement ganglionnaire microscopique quand l'évaluation clinique est négative (NO) ;

- l'évidement chirurgical de principe est le moyen de vérifier l'existence ou non de micrométastases. Si la tumeur primitive est une indication chirurgicale, sa réalisation, au moins du même côté, est alors logique, permettant de moduler l'irradiation associée. En revanche, sa réalisation isolée ou bilatérale systématique, grève la morbidité sans bénéfice thérapeutique automatique ;
- l'irradiation externe des parois cervicales permet en effet de contrôler dans 90 % des cas les micrométastases ganglionnaires infracliniques à condition qu'une dose de 50 Gy en cinq semaines et vingt-cinq séances quotidiennes soit délivrée. Il est donc possible de proposer comme alternative à l'évidement systématique une irradiation de principe des parois cervicales, en particulier quand le plan thérapeutique de la tumeur primitive ne comporte pas le recours à la chirurgie.

Il n'est pour l'instant pas possible de situer avec certitude l'apport de la chimiothérapie par voie générale dans les principes thérapeutiques précédents, les résultats des études contrôlées publiées à ce jour étant dans l'ensemble décevants.

MOYENS THÉRAPEUTIQUES

Chirurgie

Au niveau de la tumeur primitive, l'exérèse doit être complète, si possible avec des marges de sécurité de plusieurs millimètres dans toutes les directions. Ceci est relativement simple pour les tumeurs de petit volume, mais ne peut être obtenu au niveau des tumeurs étendues qu'au prix d'importants délabrements qui nécessitent une réparation.

Cette réparation fait appel essentiellement à des lambeaux myocutanés, c'est-à-dire à des palettes de peau et de muscles découpées à la demande dans des territoires sains. Ces lambeaux qui ont gardé leur vascularisation initiale, sont mobilisés pour venir combler la perte de substance provenant de l'exérèse de la tumeur. Le plus connu est le lambeau myocutané du grand pectoral. D'autres lambeaux peuvent être utilisés : lambeaux dits « libres » avec nécessité de micro-anastomoses vasculaires, lambeaux purement cutanés moins fiables que les musculocutanés.

Au niveau de la cavité buccale, l'exérèse peut intéresser une partie de la langue (glossectomie partielle), le plancher buccal et une partie de la mandibule (pélvimandibulectomie).

Au niveau de l'oropharynx, l'intervention la plus couramment réalisée est la bucopharyngectomie transmandibulaire, consistant à enlever l'angle de la mâchoire pour réaliser des exérèses amygdaliennes ou basilinguales.

Au niveau pharyngolaryngé, on peut réaliser des laryngectomies ou des pharyngolaryngectomies, partielles ou totales. L'ablation en totalité du larynx se traduit par le sacrifice de la voix et l'aboutissement définitif de la trachée à la peau (trachéostomie).

Sur le plan ganglionnaire, plusieurs types d'évidement peuvent être réalisés : jugulocarotidien complet, ou sous-mento-maxillaire et sus-omohyoïdien, dit « triangulaire », uni- ou bilatéral.

Radiothérapie

La radiothérapie peut faire appel à la curiethérapie interstitielle, à l'irradiation externe ou à l'association des deux.

La curiethérapie interstitielle est effectuée par la mise en place sous anesthésie générale de fils ou de cavaliers d'iridium 192. Elle ne traite qu'un volume lésionnel limité, la proximité osseuse mandibulaire en constituant une contre-indication compte tenu du risque de radionécrose osseuse.

L'irradiation externe ou transcutanée consiste à délivrer une dose prophylactique de 50 à 55 Gy en cinq à six semaines, en photons de haute énergie, sur toutes les zones à risque, c'est-à-dire, en règle, sur un volume muqueux qui englobe largement la tumeur primitive et surtout les aires ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires. Par la suite, des surimpressions seront réalisées sur les zones initialement largement envahies. Elles peuvent se faire en photons, en électrons, voire au moyen d'une application de curiethérapie et amèneront en règle la dose totale aux alentours de 70 Gy en sept semaines.

■ Chimiothérapie

Contrairement à la chirurgie ou à la radiothérapie qui peuvent être curatives à elles seules, la chimiothérapie des cancers des VADS ne peut être envisagée qu'en complément des méthodes précédentes. Bien qu'elle ait fait de grands progrès ces dernières années, sa place exacte est encore en partie à déterminer par des essais thérapeutiques. Elle est aujourd'hui fondée essentiellement sur l'utilisation des sels de platine.

■ Indications

■ Traitement associatif radiochirurgical

L'attitude la plus couramment réalisée consiste à effectuer une résection chirurgicale de la tumeur primitive associée à un évidement ganglionnaire uni- ou bilatéral. Une irradiation externe est ensuite effectuée.

L'avantage de cette association est de permettre la modulation de l'irradiation en fonction de l'extension microscopique de la tumeur. En effet, les comptes rendus opératoires et surtout anatomopathologiques fournissent une description très précise de la tumeur : taille, degré d'infiltration, envahissement ou non des berges de la résection, marges de sécurité, nombre et topographie des ganglions métastatiques, rupture capsulaire éventuelle de ces ganglions. À titre indicatif, après avoir délivré une dose minimale de 50 Gy en cinq semaines sur un grand volume muqueux et toutes les chaînes ganglionnaires du cou, des surimpressions seront réalisées sur champs réduits amenant la dose totale à 60 Gy, si les marges de sécurité étaient qualifiées de minimales (1 à 2 mm), à 65-70 Gy si les berges de la résection étaient envahies ou s'il existait des adénopathies métastatiques en rupture capsulaire.

Schématiquement, toutes les tumeurs volumineuses initialement classées T3 ou T4 ainsi que toutes celles accompagnées d'adénopathies métastatiques palpables sont redevables de cette association thérapeutique.

■ Traitement par chirurgie ou radiothérapie exclusive

Les petites tumeurs, superficielles, sans adénopathie palpable, peuvent faire l'objet d'un traitement par une seule des deux modalités thérapeutiques principales :

- chirurgie exclusive : la résection de la tumeur primitive est en règle associée à une vérification des premiers relais ganglionnaires. Ces relais sont prélevés et analysés pendant l'intervention (analyse extemporanée). Lorsqu'ils sont indemnes, l'intervention est terminée et le patient n'aura pas d'irradiation complémentaire sous réserve que les marges de sécurité soient suffisantes lors du compte rendu anatomopathologique défi-

nitif. Lorsque l'examen anatomopathologique extemporané du premier relais ganglionnaire est positif, un évidement complet est alors réalisé, suivi dans tous les cas d'une irradiation externe complémentaire ;

- radiothérapie exclusive : une dose prophylactique de 50 Gy en cinq semaines peut être délivrée par irradiation transcutanée sur les différentes chaînes ganglionnaires cervicales et sus-claviculaires. Une surimpression par des champs réduits ou par une curiethérapie permettra ensuite d'amener à 70 ou 72 Gy la dose totale reçue par la tumeur primitive, ce qui est suffisant pour stériliser les lésions superficielles de moins de 30 mm de diamètre.

Lorsque la tumeur primitive est facilement accessible (langue ou plancher buccal), une curiethérapie interstitielle exclusive peut être effectuée. Les résultats sont excellents sur le plan local mais cette technique méconnaît le risque ganglionnaire qui est de l'ordre de 10 % pour les petites lésions. Une surveillance ultérieure étroite est donc nécessaire afin de dépister et de traiter précocement ces récives ganglionnaires.

Lors de volumineuses lésions techniquement inopérables et quand les patients sont en bon état général, le traitement peut débuter par une irradiation externe ou quelques cycles de chimiothérapie pour essayer d'obtenir une régression tumorale compatible avec une intervention chirurgicale. Chez les patients en mauvais état général, un traitement palliatif à visée décompressive et antalgique fait alors souvent appel à une irradiation concentrée (3 × 5 Gy ou 5 × 4 Gy), éventuellement renouvelée deux à trois semaines plus tard en fonction du résultat.

► Résultats

Lorsqu'il n'y a pas d'envahissement ganglionnaire évident, la survie à cinq ans est de l'ordre de 70 à 90 % pour les lésions débutantes, 50 à 70 % pour les lésions évoluées. Ces chiffres sont diminués de moitié lorsqu'il existe un envahissement ganglionnaire initial. Les causes d'échec se répartissent schématiquement en trois tiers entre les récives locorégionales non contrôlées, les métastases viscérales et les seconds cancers en particulier œsophagiens et bronchopulmonaires.

► Suivi

Après traitement, les patients doivent faire l'objet d'un suivi médical prolongé orienté vers :

- la surveillance de la maladie traitée, essentiellement par l'examen clinique et/ou endoscopique régulier, en y incluant une attention particulière pour la survenue éventuelle de deuxième cancers épidémiologiquement liés ;
- les séquelles éventuelles des traitements et le maintien de leurs mesures préventives ou thérapeutiques : poursuite indéfinie de la protection dentaire par gel fluoré, rééducation de la voix après laryngectomie, de la mastication et de la déglutition après chirurgie buccale ou oropharyngée, de l'épaule après évidement du cou ;
- le suivi socioprofessionnel est important, la survenue et le traitement d'un carcinome des VADS ayant en règle des conséquences néfastes sur les possibilités personnelles du patient.

CAVITÉ BUCCALE

► Lèvres

Les cancers des lèvres siègent essentiellement au niveau de la lèvre inférieure et notamment de la jonction cutanéomuqueuse appelée zone vermillon. Les cancers de la lèvre supérieure sont essentiellement cutanés.

► Épidémiologie, histologie, histoire naturelle

Les cancers de la lèvre inférieure sont des maladies masculines (15 hommes pour une femme) liées à l'exposition solaire et/ou au tabagisme. Il s'agit de carcinomes épidermoïdes souvent bien différenciés, parfois précédés de leucoplasies ou de chéilites actiniques chroniques, siégeant sur la zone vermillon, jonction cutanéomuqueuse entre la face et la cavité buccale.

Ces tumeurs ont tendance à s'étendre sur la lèvre et à l'infiltrer en rencontrant très rapidement le muscle orbiculaire des lèvres.

Le développement latéralisé de ces tumeurs peut entraîner une atteinte commissurale avec participation plus ou moins importante de la lèvre supérieure muqueuse et de la face interne de la joue.

L'extension axiale peut entraîner une extension au revers muqueux labial et/ou à la face cutanée externe. L'atteinte de la symphyse mentonnière ou de la gencive est exceptionnelle.

L'extension ganglionnaire est rare lors du diagnostic, le risque global étant de l'ordre de 10 % siégeant dans les régions sous-mentales et sous-mandibulaires bilatérales. Pour les tumeurs T1, les plus fréquentes, le risque est de l'ordre de 4 %.

► Diagnostic

La présentation clinique associe à des degrés divers une ulcération plus ou moins plane, une infiltration nodulaire dans l'épaisseur de la lèvre sous l'ulcération, parfois une simple accumulation croûteuse au niveau de la zone vermillon. La biopsie après anesthésie locale est de réalisation facile et permet le diagnostic d'un carcinome épidermoïde souvent bien différencié parfois très bien différencié portant alors la dénomination de carcinome spinocellulaire par référence au revêtement cutané normal.

L'évaluation de l'extension tumorale est simple :

- inspection et palpation de l'ensemble de la lèvre en s'attachant à rechercher une participation de la musculature orbiculaire labiale ;
- palpation soigneuse des aires ganglionnaires sous-mentales, sous-mandibulaires et jugulocarotidiennes ;
- recherche d'une autre anomalie au niveau des VADS et en particulier au niveau de la cavité buccale avec panendoscopie sous anesthésie générale au moindre doute ;
- imagerie mandibulaire (orthopantomographie, scanner) en cas de volumineuse tumeur proche de l'os.

La classification TNM propose une évaluation commune à l'ensemble des tumeurs de la cavité buccale (tableau 3.III).

Tableau 3.III. Classification TNM des carcinomes de la cavité buccale

Tx	Tumeur primitive non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive décelable
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur de moins de 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur mesurant entre 2 et 4 cm
T3	Tumeur de plus de 4 cm
T4	Tumeur envahissant les structures de voisinage (os, peau...)

► Principes de traitement

Le faible risque ganglionnaire spontané conduit à ne traiter en première intention que la tumeur primitive et à soumettre les aires ganglionnaires à une surveillance stricte trimestrielle pendant 2 ans, semestrielle ensuite.

Le traitement de la tumeur primitive peut être :

- chirurgical : excision en « V » ou en « W » et suture immédiate, vermillécotomie transverse, excision plus large avec réparation par lambeau de voisinage. Les formes très étendues peuvent nécessiter des résections mandibulaires avec procédés de réparation complexes ;
- radiothérapique : irradiation superficielle dite de contact à l'aide de rayons X de 50 à 100 keV, ou mieux curiathérapie interstitielle à l'aide de fils d'iridium 192 mis en place sous anesthésie locale.

Le choix entre ces techniques est largement fonction de l'habitude thérapeutique du consultant, dans la mesure où, pour les tumeurs de moins de 3 cm, de loin les plus fréquentes, les résultats sont équivalents. Pour les patients âgés, on privilégiera les méthodes radiothérapiques en particulier curiathérapiques donnant de très bons résultats cosmétiques et fonctionnels.

► Résultats

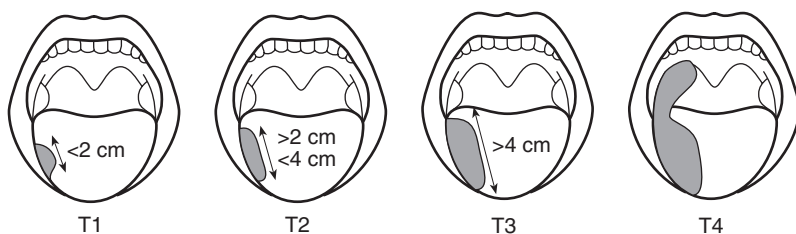
En règle, le contrôle initial est obtenu dans près de 90 % des cas, les récives locales étant habituellement accessibles au type de traitement non utilisé initialement. Le seul vrai risque vital est la récive ganglionnaire, dont il est capital de faire le diagnostic le plus tôt possible, ce qui oblige à une surveillance rapprochée pendant au moins 3 ans malgré sa relative faible fréquence (10 % en moyenne).

► Langue mobile et plancher buccal

Les localisations tumorales de la langue mobile et du plancher buccal ont en commun d'être accessibles à l'examen clinique simple et d'être développées sur une muqueuse fine recouvrant directement un ensemble musculaire complexe dont l'infiltration constitue un mode d'extension majeur (fig. 3.4).

Il est admis que les tumeurs pelviennes sont moins infiltrantes que les tumeurs linguales mais qu'elles peuvent comporter logiquement un risque d'atteinte gingivale pouvant aller jusqu'à l'extension osseuse mandibulaire. Enfin, la proximité de ces deux zones anatomiques explique la fréquence des formes anatomiquement mixtes, pelvilinguales, dont la plus typique est dite en « feuillet de livre », centrée par le sillon pelvilingual antérieur ou latéral.

► **Fig. 3.4.** Schéma de la classification T (TNM) des cancers de la langue. ►



► Diagnostic

Pendant longtemps peu symptomatiques, limités à des zones érythémateuses irrégulières ou à une leucoplasie épaisse, les cancers pelvilinguaux sont le plus souvent révélés par une glossodynie aggravée par l'alimentation avec parfois otalgie réflexe.

À l'examen, on retrouve alors une ulcération à bords irréguliers siégeant sur le bord de la langue, au fond du sillon pelvilingual ou purement dans le plancher buccal. La palpation, temps essentiel, recherche alors une infiltration souvent difficile à évaluer en raison de la douleur et de la contracture musculaire réflexe, nécessitant souvent pour être appréciée correctement d'être renouvelée sous anesthésie générale.

La lésion est mesurée dans les trois plans, topographiée par rapport à la langue, au plancher buccal, à la proximité gingivale. On distingue les formes :

- latérales : bord latéral de langue mobile, plancher moyen ;
- postérieures : plancher postérieur, tiers postérieur de la langue mobile à proximité de la zone de jonction avec la base de langue ;
- antérieures : pointe de la langue, plancher antérieur.

L'examen se poursuit par :

- la palpation des aires ganglionnaires sous-mentales, sous-mandibulaires et jugulocarotidiennes bilatérales, en sachant qu'environ 30 % des patients présentent des adénopathies métastatiques cliniques lors du diagnostic ;
- l'examen de l'ensemble des VADS, complété ultérieurement par une panendoscopie sous anesthésie générale ;
- l'évaluation de l'état dentaire (pantomographie et consultation spécialisée) ;
- une biopsie locale à la pince après anesthésie locale permettant le diagnostic d'un carcinome épidermoïde plus ou moins différencié.

L'évaluation définitive méritera souvent un examen clinique sous anesthésie générale permettant de faire la part de l'infiltration tumorale souvent importante et de la contraction musculaire réflexe lors de l'examen au fauteuil. Il est par ailleurs fréquent de constater que la formation tumorale principale est entourée d'une muqueuse dystrophique fréquemment siège de transformations muqueuses dysplasiques prénéoplasiques. Ces anomalies associées devront être décrites et prises en compte dans le choix thérapeutique à venir. Lors de cet examen une panendoscopie des VADS, de l'axe trachéobronchique et de l'œsophage sera réalisée.

■ Principes de traitement

Hormis les rares lésions prénéoplasiques ou intraépithéliales qui peuvent faire l'objet d'un traitement local *a minima* (électrocoagulation, cryochirurgie), les formes invasives souvent infiltrantes posent le double problème du traitement de la tumeur primitive et de la prise en compte du risque ganglionnaire :

- le traitement de la tumeur primitive peut être chirurgical ou radiothérapique : excision simple par les voies naturelles, pelvectomie simple, pelviglossectomie agrandie éventuellement à la mandibule en conservant une baguette osseuse, glossectomie partielle plus ou moins volumineuse. L'irradiation tumorale peut être réalisée soit par irradiation externe et curi-thérapie soit par curi-thérapie interstitielle seule à l'aide de fils d'iridium 192 ;
- le traitement des aires ganglionnaires peut être chirurgical, à type d'évidement triangulaire sous-mento-sous-maxillaire et sous-digastrique, uni- ou bilatéral, avec extension jugulocarotidienne si nécessaire. Il peut être aussi radiothérapique utilisant l'irradiation externe à 50 Gy en cinq semaines au niveau des mêmes aires ganglionnaires.

Les indications tiennent compte du volume tumoral, de sa topographie, de l'existence ou non d'adénopathies palpables et des conséquences fonctionnelles du traitement. Schématiquement, on peut retenir que :

- les tumeurs pelviennes et/ou linguales de moins de 1 cm, NO, peuvent être traitées soit par exérèse simple soit par curiethérapie interstitielle, en soumettant les aires ganglionnaires à une surveillance étroite, le taux de récurrence ganglionnaire étant de l'ordre de 15 % ;
- les tumeurs plus volumineuses doivent faire l'objet d'un traitement combiné prenant en compte systématiquement le risque ganglionnaire. Ainsi, la chirurgie de la tumeur primitive comportera un évidement de principe avec irradiation postopératoire s'il est positif, la radiothérapie fera appel à une irradiation externe de la tumeur primitive et des aires ganglionnaires avant surimpression curiethérapique éventuelle du lit de la tumeur primitive.

Par ailleurs, il faut se souvenir que :

- les extensions muqueuses gingivales et *a fortiori* osseuses mandibulaires sont des indications chirurgicales ;
- la curiethérapie ne peut traiter correctement que des tumeurs au plus égales à 3 cm en privilégiant les tumeurs pelviennes par rapport aux tumeurs linguales ;
- les exérèses pelvilinguales étendues doivent faire appel à des procédés de réparation (lambeaux) visant à ne pas limiter les mouvements linguaux pour éviter des conséquences alimentaires et phonatoires invalidantes.

■ Résultats

Les résultats obtenus sont de l'ordre de 90 % de contrôles pour les tumeurs de stade I, 70 à 80 % pour les tumeurs de stade II, moins de 50 % pour les stades III. Cependant, les taux de survie à 3 ans et à 5 ans sont nettement inférieurs en raison de la mortalité par pathologies associées, par seconds cancers et par métastases – au total, environ 30 % des décès.

■ Oropharynx

L'oropharynx est une région anatomique et fonctionnelle complexe comportant plusieurs éléments distincts : le pilier antérieur de l'amygdale, la loge amygdalienne, le voile et la luette, la base de langue et les parois pharyngées en regard, latérales et postérieure. Situé au confluent de plusieurs régions anatomiques, l'oropharynx est richement fonctionnel et d'accès chirurgical malaisé. En outre, le réseau lymphatique local est très dense expliquant la fréquence des adénopathies métastatiques, parfois premier voire seul symptôme.

■ Diagnostic

La dysphagie latérale avec otalgie réflexe est le symptôme le plus courant. Dans les formes évoluées, il peut s'y associer une gêne à la protraction linguale, une hypersalivation importante, un trismus.

Dans 20 à 30 % des cas, le premier symptôme sera une adénopathie cervicale habituellement en position sous-digastrique. Dans deux tiers des cas, l'adénopathie sera rattachée à une anomalie muqueuse accessible, mais dans environ 10 % des cas la tumeur primitive, probablement oropharyngée, ne sera pas retrouvée.

L'examen clinique recherche, outre les adénopathies cervicales, une gêne à la protraction linguale avec latérodéviation du côté de la tumeur, un trismus mesurable par l'écart intergingival antérieur. L'oropharynx n'est correctement exploré qu'à la palpation en particulier au niveau du sillon amygdaloglosse et de la base de la langue. Cet examen est utilement réalisé sous anesthésie générale, parfois indispensable pour les biopsies, permettant également une endoscopie complète des VADS à titre systématique.

► Anatomie pathologique

Plus de 90 % des tumeurs oropharyngées sont des carcinomes épidermoïdes, souvent peu différenciés, survenant principalement sur un terrain d'alcool-tabagisme et donc souvent chez l'homme entre 55 et 65 ans. Une variante particulière est représentée par les lympho-épithéliomes qui sont en fait des carcinomes épidermoïdes infiltrés d'une importante réaction lymphocytaire bénigne. L'autre type tumoral est représenté par les lymphomes qui surviennent en dehors de tout terrain particulier.

► Extension, classification

Les tumeurs épithéliales de l'oropharynx ont une évolution centrifuge et infiltrative en profondeur :

- les cancers amygdaliens (fig. 3.5) peuvent déborder de la loge vers les piliers, le voile et surtout le sillon amygdaloglosse, constituant alors un élément d'incidence thérapeutique et pronostique importante ;
- les cancers de la base de la langue ont une évolution infiltrante dans l'épaisseur du muscle pouvant aller jusqu'à atteindre en avant les plans superficiels du cou. Le franchissement du « V » lingual, l'extension basse à la margelle laryngée voire au pharyngolarynx sont fréquents ;
- les cancers du voile ont tendance à envahir progressivement la totalité du bord libre avant de gagner les loges amygdaliennes ;
- enfin, les tumeurs des parois pharyngées s'étendent le long de la gouttière pharyngée vers le naso- ou surtout l'hypopharynx, et latéralement vers les axes vasculaires.

► **Fig. 3.5.** Coupe TDM horizontale passant par l'oropharynx (tumeur amygdalienne gauche). ►



Les tumeurs de l'oropharynx sont responsables d'une extension ganglionnaire fréquente et précoce, souvent bilatérale pour les tumeurs basilinguales. Cette extension est présente lors du diagnostic dans environ deux tiers des cas. Les métastases viscérales, rares initialement, apparaissent cependant dans 20 à 30 % des cas après guérison de la maladie primitive cervicale. Le risque est d'autant plus important que l'extension ganglionnaire était initialement volumineuse et/ou diffuse.

► Principes de traitement

Compte tenu de la localisation anatomique des tumeurs de l'oropharynx, l'attitude thérapeutique de base consiste à proposer une irradiation exclusive aux tumeurs superficielles et limitées et une association radiochirurgicale aux tumeurs infiltrantes et/ou étendues.

Chirurgie

L'abord chirurgical correct d'une tumeur maligne de l'oropharynx ne peut se faire qu'à travers la mandibule, les exérèses par les voies naturelles ne permettant que rarement un geste carcinologique complet.

Ainsi, l'intervention de base consiste en une buccopharyngectomie transmandibulaire emportant l'angle de la mâchoire et les tissus oropharyngés en regard. Cette intervention peut être agrandie vers la langue ou vers le voile et nécessite parfois le recours à des procédés de réparation tels que l'utilisation de lambeaux myocutanés, le plus souvent du grand pectoral. Lors d'un abord latéral, la chirurgie ganglionnaire homolatérale dans le même temps est systématique même s'il n'y a pas d'adénopathies palpables.

Radiothérapie

L'irradiation exclusive est la méthode thérapeutique de choix des carcinomes oropharyngés classés T1 et T2, surtout quand ils sont peu infiltrants. Les volumes traités incluent les aires ganglionnaires cervicales bilatérales jusqu'à 50 Gy au minimum. La tumeur primitive doit recevoir une dose entre 65 et 75 Gy suivant sa taille et son aspect macroscopique. En revanche, les tumeurs étendues à la langue, celles responsables d'une infiltration profonde pré-mandibulaire sont des contre-indications à la radiothérapie exclusive. Après chirurgie d'exérèse, une irradiation externe postopératoire est systématique aussi bien sur le lit tumoral que sur les aires ganglionnaires.

► Résultats

La survie moyenne à 5 ans des carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx est de l'ordre de 33 %, variant entre 70-80 % pour les stades I et 15 % pour les stades III et IV. Les causes d'échecs sont liées aux récives locales (un tiers), aux seconds cancers (un tiers) et aux métastases à distance (un tiers). Pour les malades guéris, les traitements utilisés sont responsables de séquelles fréquentes : sécheresse buccale après irradiation, troubles fonctionnels alimentaires et phonatoires après chirurgie.

► HYPOPHARYNX

L'hypopharynx est le segment fonctionnel intermédiaire entre l'oropharynx et l'œsophage, participant à la continuité anatomique alimentaire. La complexité de sa structure est liée à l'imbrication du squelette laryngé à sa partie antérieure délimitant les deux sinus piriformes latéralement, la paroi pharyngée postérieure en arrière et la région rétrocrico-aryénoïdienne en avant et en bas.

Les cancers de l'hypopharynx sont des maladies très graves de diagnostic tardif fréquent, hautement métastatiques, tant sur le plan ganglionnaire que viscéral.

► Épidémiologie

Les carcinomes épidermoïdes de l'hypopharynx sont des maladies éminemment masculines (*sex-ratio* 15 à 20/1) fortement liées à une consommation éthylique très excessive.

Chez la femme les tumeurs hypopharyngées essentiellement localisées à la région rétrocrico-aryténoïdienne peuvent s'intégrer dans le cadre d'un syndrome de Plummer-Vinson (anémie ferriprive, achlorhydrie gastrique et koïlonychie).

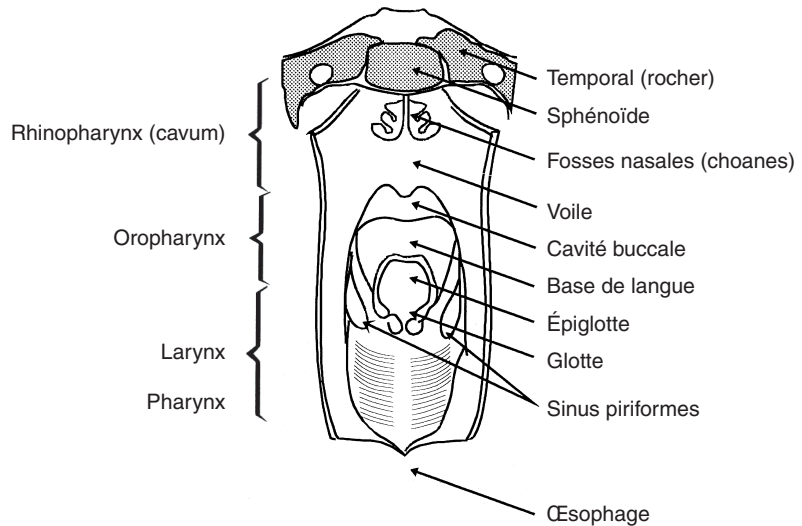
■ Diagnostic

■ Diagnostic clinique

La symptomatologie est habituellement résumée par une dysphagie plus ou moins latéralisée avec otalgie réflexe homolatérale fréquente et parfois inaugurale. La croissance tumorale entraîne ensuite une dysphonie par extension laryngée, puis une dyspnée. La forte lymphophilie des cancers hypopharyngés explique que dans deux tiers des cas, des adénopathies palpables parfois très volumineuses soient le premier symptôme avec un minimum de gêne fonctionnelle pharyngée associée.

Le diagnostic suppose la vision de la filière pharyngolaryngée (fig. 3.6) d'abord indirecte lors de la consultation puis directe sous anesthésie permettant alors de réaliser une biopsie montrant dans quasiment tous les cas un carcinome épidermoïde souvent peu différencié.

► **Fig. 3.6.** Pharynx : vue postérieure de la base du crâne à la bouche œsophagienne. ►



■ Diagnostic d'extension

Les cancers hypopharyngés s'étendent le long du pharynx vers l'oropharynx et la bouche de l'œsophage. Latéralement et en avant leur extension peut gagner le larynx et son squelette cartilagineux. L'exploration TDM permet d'apprécier le degré d'extension au squelette laryngé. L'IRM peut affiner l'évaluation de l'extension aux parties molles parapharyngées.

L'extension ganglionnaire est très rapide habituellement dans la région sus-omohyoïdienne avec une bilatéralité fréquente.

■ Principes de traitement

Dans la plupart des cas, le traitement adapté consiste en une association radicale de la chirurgie et de l'irradiation externe, à type de pharyngectomie partielle

ou totale associée à une laryngectomie totale suivie d'une irradiation postopératoire. Habituellement le temps chirurgical comporte un évidement ganglionnaire jugulocarotidien au moins du côté de la tumeur.

Il n'existe que de rares cas, en règle générale petites tumeurs de la face externe d'un sinus piriforme, où une chirurgie partielle conservatrice du larynx est possible. De même, de petites lésions exophytiques de la paroi pharyngée postérieure peuvent faire l'objet d'une irradiation exclusive.

Dans la plupart des cas, l'extension laryngée contre-indique tout geste conservateur vocal ; la réalisation d'associations radiochimiothérapiques synchrones avec chirurgie en cas d'échec est alors la seule possibilité permettant éventuellement une conservation laryngée.

► Résultats

Les très rares lésions de petite taille sans adénopathies métastatiques ont une survie à 5 ans voisine de 70 %. Pour les formes avancées les plus fréquentes la survie à 5 ans ne dépasse pas 25 %, bien que l'association radiochirurgicale amène un contrôle tumoral définitif au-dessus des clavicules dans plus de deux tiers des cas. Les causes de décès sont comme à l'accoutumée représentées par les décès intercurrents, les deuxième localisations tumorales et les métastases.

► LARYNX

Les cancers laryngés font partie des tumeurs les plus fréquentes au niveau des VADS et regroupent en fait deux types distincts de lésions :

- les tumeurs glottiques, en règle générale de bon pronostic, posant avant tout des problèmes de conservation fonctionnelle optimale ;
- les tumeurs extraglottiques, le plus souvent sus-glottiques, dont le contrôle reste l'objectif dominant.

Dans tous les cas, un choix doit être fait entre la sécurité de l'avenir carcinologique et l'éventualité de la conservation fonctionnelle vocale.

► Épidémiologie

Plus de 90 % des cancers laryngés surviennent chez des patients de sexe masculin présentant une intoxication tabagique ancienne. Deux tiers des tumeurs surviennent au niveau des cordes vocales, 30 % environ au niveau du larynx sus-glottique et moins de 5 % au niveau de la région sous-glottique.

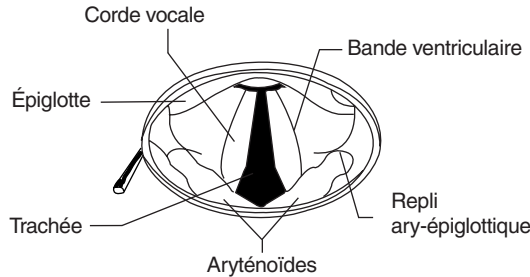
► Diagnostic

► Diagnostic clinique

La dysphonie est le symptôme le plus fréquent, en particulier pour les tumeurs glottiques. Une dysphagie avec otalgie rapportée n'est retrouvée qu'en cas d'atteinte sus-glottique et plus particulièrement de la margelle laryngée (bord libre de l'épiglotte, replis ary-épiglottiques et face postérieure des aryténoïdes) qui constitue une zone de transition entre les filières laryngée et pharyngée. La dyspnée ou l'apparition d'une adénopathie cervicale clinique, traduisent une extension importante.

La laryngoscopie indirecte est le temps initial essentiel (fig. 3.7), sachant qu'elle peut être parfois délicate et ne pas déceler de petites lésions. En fait, seule la laryngoscopie directe par optique souple et surtout la laryngoscopie en optique rigide sous anesthésie permettra la visualisation directe des lésions et leur biopsie.

► **Fig. 3.7.** Laryngoscopie indirecte au miroir laryngé. ►



■ Diagnostic radiologique

Les examens radiologiques peuvent compléter l'évaluation locale en explorant l'épaisseur des structures laryngées, ce qui n'est pas possible lors de l'endoscopie. Ainsi, les tomographies frontales laryngées et surtout la tomodensitométrie peuvent mettre en évidence une infiltration tumorale dans l'espace paraglottique latéral et/ou dans la loge hyo-thyro-épiglottique. La tomodensitométrie est très utile pour évaluer une éventuelle atteinte cartilagineuse.

■ Anatomie pathologique

Plus de 90 % des cancers laryngés sont des carcinomes épidermoïdes souvent bien différenciés. Il existe une grande variété de lésions prénéoplasiques qui peuvent exister seules ou coexister avec un épithélioma invasif authentique. Il est donc souvent utile de réaliser des biopsies multiples en l'absence de lésion macroscopique à l'évidence tumorale.

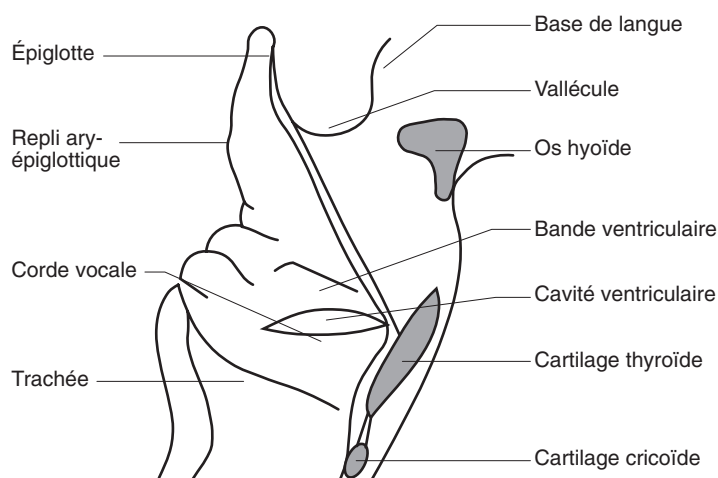
Une forme histologique particulière est représentée par les carcinomes verruqueux de présentation souvent très exophytique, parfois obstructive.

■ Évolution et classification

Les cancers sus-glottiques peuvent s'étendre à la glotte mais surtout à la margelle laryngée vers les sinus piriformes et en avant vers l'espace pré-épiglottique immédiatement sous les plans cutanéomusculaires antérieurs du cou (loge hyo-thyro-épiglottique) (fig. 3.8).

Les cancers glottiques ont d'abord une évolution de surface le long de la corde vocale et peuvent se bilatéraliser en empruntant surtout la commissure antérieure. Leur évolution est également infiltrative essentiellement vers le haut et en dehors, c'est-à-dire vers les cavités ventriculaires et les ventricules d'une part, vers l'épaisseur de la corde puis l'espace paralaryngé latéral d'autre part. Par des mécanismes multiples cette infiltration conduit progressivement à l'immobilité vocale unilatérale.

Les cancers glottiques purs, même invasifs, comportent un risque faible (< 5 %) d'extension ganglionnaire cervicale. En revanche, leur extension vers les régions

► **Fig. 3.8.** Anatomie du larynx (vue latérale, section médiane). ►

sus-glottiques entraîne un risque ganglionnaire élevé de l'ordre de 40 à 50 %, siégeant surtout dans les territoires sus-omohyoïdien et sous-digastrique.

► **Principes de traitement**

► **Cancers glottiques**

Les cancers glottiques purs qui n'entraînent pas de fixation complète de la corde vocale peuvent faire l'objet de traitements locaux, soit chirurgicaux (cordectomie, hémilaryngectomie verticale) soit radiothérapiques. L'irradiation consiste à délivrer une dose de l'ordre de 65 Gy en six semaines exclusivement à la région glottique sans irradiation ganglionnaire prophylactique compte tenu du très faible risque métastatique des formes glottiques pures. Les résultats sont équivalents à ceux de la chirurgie, les échecs pouvant cependant bénéficier d'une exérèse de deuxième intention souvent encore conservatrice.

Les cancers glottiques fixant la ou les cordes vocales (T3-T4) doivent faire l'objet d'une chirurgie radicale à type de laryngectomie totale suivie d'irradiation postopératoire, ou de traitements d'essais associant la chimiothérapie et la radiothérapie dans un but de conservation vocale.

► **Cancers sus-glottiques**

Les tumeurs sus-glottiques étendues à la glotte sont des indications de laryngectomie totale suivie d'irradiation postopératoire. Les lésions sus-glottiques pures à distance du plan glottique peuvent bénéficier de laryngectomies le plus souvent horizontales sus-glottiques suivies d'irradiation. Ces chirurgies partielles sont responsables de troubles prolongés de la déglutition en raison de la suppression de l'épiglotte.

Les tumeurs T1 ou T2 à distance du plan glottique peuvent faire l'objet d'une irradiation externe exclusive, évitant les cordes vocales au-delà de 45 à 50 Gy. Dans tous les cas le traitement ganglionnaire est indispensable, tous les gestes chirurgicaux d'exérèse laryngée comportant un évidement cervical au moins homolatéral, les patients présentant des adénopathies palpables constituant *a priori* des indications chirurgicales quelles que soient la taille et la topographie de la tumeur primitive.

Les carcinomes laryngés volumineux font l'objet de multiples démarches de recherche clinique visant à la conservation vocale complète : associations radio-chimiothérapiques, irradiation hyperfractionnée, par exemple.

■ Résultats

Les cancers glottiques T1-T2 N0 sont guéris dans 90 % des cas avec conservation d'une bonne fonction laryngée dans plus de 80 % des cas surtout après irradiation exclusive. Si la tumeur fixe une des cordes, les résultats sont moins bons (50 à 60 % de survie à 5 ans).

Les cancers sus-glottiques ont un moins bon pronostic du fait de leur lymphophilie. Les tumeurs T1-T2 N0 sont guéries dans 70 à 80 % des cas, l'existence d'un envahissement ganglionnaire abaissant le taux de survie à 5 ans à 40-60 %.

Quand la laryngectomie totale a été inévitable, la réinsertion post-thérapeutique dépend beaucoup de l'acquisition d'une voix œsophagienne ou du bon fonctionnement d'une prothèse phonatoire mise en place lors du temps chirurgical.

■ NASOPHARYNX

Les cancers du rhinopharynx (ou cavum) échappent aux conditions épidémiologiques habituelles des cancers des VADS. En effet, leur survenue est indépendante d'une intoxication alcoolo-tabagique et, en revanche, l'existence d'une infection antérieure par le virus d'Epstein-Barr (EBV) est fréquemment associée. Par ailleurs, la présentation clinique des cancers du rhinopharynx est très variée, obligeant à penser à ce diagnostic dans des circonstances très diverses malgré la relative rareté de cette affection dans notre pays.

■ Épidémiologie et étiologie

Alors que les cancers du cavum sont rares dans les populations blanches occidentales (2 % des cancers des VADS), ils sont en revanche particulièrement fréquents dans l'Asie du Sud-Est, du Sud de la Chine à l'Indonésie, représentant alors près de 60 % des cancers des VADS et 15 à 20 % de tous les cancers. Dans ces conditions épidémiologiques particulières, les cancers du cavum surviennent préférentiellement chez les adolescents et les adultes jeunes, essentiellement de sexe masculin.

Cette très haute incidence semble plus liée à des facteurs environnementaux qu'à des facteurs génétiques, l'infection à EBV étant incriminée comme condition carcinogénétique ou cocarcinogénétique chez la majorité des patients qui présentent une fixation préférentielle d'anticorps monoclonaux anti-EBV au niveau des cellules tumorales épithéliales.

En dehors du foyer asiatique, les cancers du cavum sont également fréquents sur le pourtour méditerranéen, en particulier au Moyen-Orient et dans le Maghreb.

■ Diagnostic

■ Diagnostic clinique

Les signes cliniques d'un cancer du cavum peuvent être très divers :

- le signe le plus fréquent, en particulier dans les zones d'« endémie », est l'existence d'adénopathies cervicales en règle hautes et postérieures, souvent très volumineuses et bilatérales ;

- la proximité de la trompe d'Eustache explique la possibilité d'otalgie, la sensation d'oreille pleine et d'hypoacousie, l'existence d'une otite moyenne ;
- la situation rétronasale rend compte de l'obstruction nasale, des épistaxis ou des écoulements colorés ;
- la topographie sous-basacrânienne du cavum est à l'origine de syndromes neuro-ophtalmiques parfois complexes : diplopie, ptose oculaire, algie hémifaciale, céphalées, dysphonie et/ou dysphagie. Ces signes sont dus à l'atteinte des paires crâniennes voisines et en particulier des nerfs oculomoteurs (VI^e paire surtout) situés à proximité immédiate du cavum dans le sinus sphénoïdal ;
- l'extension à la fosse ptérygomaxillaire est responsable d'un trismus.

L'examen clinique essentiel est la rhinoscopie antérieure et surtout postérieure, souvent difficile en raison de l'obstruction et de l'œdème. Il est régulièrement nécessaire de réaliser cet examen sous anesthésie générale permettant alors des biopsies dirigées. Dans certains cas, il sera plus aisé d'obtenir un diagnostic définitif au niveau d'une adénopathie cervicale.

► Anatomie pathologique

Plus de 90 % des cancers du cavum sont des carcinomes épidermoïdes le plus souvent peu ou pas différenciés. Une appellation particulière concerne les lympho-épithéliomes traduisant simplement l'infiltration d'un carcinome épidermoïde par un infiltrat lymphoïde bénin et non pas par un tissu lymphomateux. Il existe quelques exceptionnelles tumeurs malignes d'autres types, des adénocarcinomes en particulier.

► Évolution et histoire naturelle

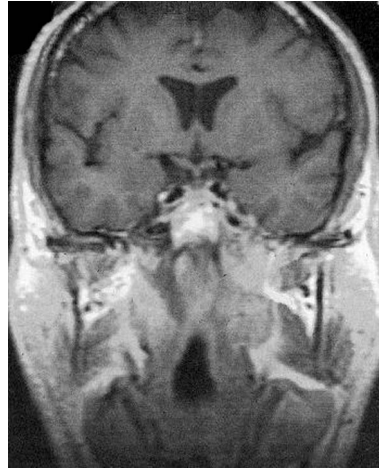
Spontanément, les cancers du cavum ont une évolution locorégionale centrifuge et métastatique ganglionnaire rapide. Ainsi, l'extension peut se faire vers les sinus voisins, les fosses nasales, la base du crâne puis l'encéphale dans la région temporale, l'orbite, la fosse ptérygomaxillaire avec apparition d'un trismus. L'extension ganglionnaire précoce des cancers du cavum est une de leurs caractéristiques essentielles puisqu'environ 80 % des patients présentent des adénopathies palpables lors du diagnostic initial, la moitié étant bilatérales. Il est dans ces conditions logique que le risque hématogène métastatique soit également important atteignant 25 à 30 %, l'organe le plus souvent concerné étant le squelette en particulier vertébral, puis le poumon.

► Explorations complémentaires et classifications

L'examen d'un cancer du cavum doit comporter :

- un examen neuro-ophtalmologique complet associé à un examen tomodensitométrique des sinus de la face, de la base du crâne et de l'encéphale, utilement complété d'une IRM explorant au mieux les espaces pararhinopharyngés (fig. 3.9) ;
- un examen ORL complet, rhino- et otologique en particulier, avec exploration de toutes les aires ganglionnaires cervicales ;
- la recherche de métastases viscérales par un cliché thoracique, une scintigraphie osseuse et une échographie hépatique. Les taux d'anticorps sériques anti-EBV ne sont pas étroitement corrélés avec la diffusion de la maladie.

► **Fig. 3.9.** Coupe IRM frontale montrant une tumeur rhinopharyngée gauche immédiatement sous la masse latérale gauche du sphénoïde avec extension endocrânienne minimale. ►



► Principes de traitement

La topographie du rhinopharynx et les modes d'extension des cancers qui s'y développent font de la radiothérapie externe le seul moyen thérapeutique utilisable, y compris pour les adénopathies cervicales, le caractère peu différencié des tumeurs les rendant souvent très radiosensibles. Pour les tumeurs avancées, la chimiothérapie par voie générale a confirmé son efficacité soit lors d'une prescription préalable soit surtout quand elle est concomitante à l'irradiation. Certains très gros ganglions peuvent nécessiter l'exérèse chirurgicale de résidus après irradiation externe.

Les doses à délivrer sont de l'ordre de 65 à 75 Gy en six à huit semaines dans une zone richement fonctionnelle obligeant à une technique d'une grande précision.

► Résultats

La survie moyenne à 5 ans est de l'ordre de 50 %, allant de 60-70 % pour les T1-T2 N0 à 10-20 % pour les T3-T4 N3. L'existence de ganglions palpables fait passer la survie à 5 ans en dessous de 50 % dans la mesure où le risque métastatique viscéral devient alors élevé.

Chez l'enfant ou l'adolescent, la surveillance post-thérapeutique de la fonction visuelle et des stimulines hypophysaires doit être attentive.

◀ SINUS DE LA FACE ET FOSSES NASALES

Les cancers des sinus de la face et des fosses nasales se caractérisent par un début clinique insidieux sans aucune particularité symptomatique expliquant la fréquence de leur diagnostic tardif. De plus, l'ensemble anatomique des sinus de la face constitue une entité cancérologique réelle dans la mesure où les maladies qui s'y développent ont tendance à passer d'une cavité sinusienne à l'autre.

► Épidémiologie et étiologie

La plupart des tumeurs sinusiennes surviennent en dehors de tout contexte épidémiologique particulier. Certains corps chimiques comme le nickel ou le formol

sont suspectés d'être carcinogénétiques pour les muqueuses sinusiennes. Avant la survenue des carcinomes sinusiens, un passé prolongé de « sinusite » ou de « rhinite » est souvent retrouvé, sans que l'on puisse faire nettement la part avec le début des troubles liés à la tumeur maligne proprement dite.

Une situation épidémiologique particulière mérite d'être soulignée : il s'agit de celle des travailleurs du bois (menuisiers, ébénistes, scieurs) exposés pendant plusieurs dizaines d'années à la poussière de bois (arbres feuillus caducs essentiellement) et qui peuvent développer une tumeur spécifique, l'adénocarcinome ethmoïdien. Cette atmosphère épidémiologique particulière confère à cette affection la qualité de cancer professionnel lorsqu'elle survient chez un travailleur exposé.

■ **Diagnostic**

■ **Diagnostic clinique**

Les symptômes les plus fréquents sont ceux que peuvent entraîner des pathologies inflammatoires ou infectieuses chroniques des sinus de la face : obstruction nasale, écoulement muco-purulent, épistaxis, douleurs hémifaciales. Plus tard, ces symptômes peuvent s'enrichir d'une tuméfaction malaire, d'une anesthésie gingivodentaire hémimaxillaire supérieure, de troubles oculaires à type de diplopie ou d'exophtalmie, d'un trismus.

À l'examen, on recherche une lésion directement accessible à la rhinoscopie directe ou postérieure, une anomalie tumorale intrabuccale principalement dans le sillon gingivojugal supérieur, parfois dans le palais dur.

■ **Diagnostic radiologique**

Les explorations radiologiques complémentaires ont une place déterminante dans l'exploration de ces structures d'accès clinique direct difficile. Les clichés standards et tomographiques sont aujourd'hui remplacés par la tomodensitométrie qui est indispensable en particulier pour l'exploration de la partie haute ethmoïdosphénoïdale des sinus de la face. Cependant, la différence entre opacité muqueuse réactionnelle et tumeur muqueuse peut être difficile même avec produit de contraste, en l'absence de destruction osseuse. Elle peut être utilement complétée par une IRM pour l'étude de l'extension extrasinusienne aux parties molles.

■ **Diagnostic anatomopathologique**

Les biopsies sont parfois directement possibles dans la fosse nasale ou dans la bouche, mais nécessitent souvent un abord chirurgical par antrotomie maxillaire. Les tumeurs les plus fréquentes sont les carcinomes épidermoïdes (85 %) de grades divers. Les adénocarcinomes d'origine salivaire, les mélanomes malins dans la fosse nasale et les esthésioneuroblastomes dans la fosse nasale et l'ethmoïde représentent les autres formes.

■ **Évolution, classification**

L'évolution tumorale se fait de proche en proche vers les sinus voisins puis les cavités anatomiques comme l'orbite et la bouche (fig. 3.10). Dans le même temps, l'extension peut se faire vers la fosse ptérygomaxillaire, la base du crâne voire le contenu endocrânien, en particulier pour les tumeurs ethmoïdales, notamment pour celles nées à partir de la placode olfactive (esthésioneuroblastomes).

L'extension ganglionnaire est relativement rare (10 à 15 %), sauf quand l'extension tumorale atteint la cavité buccale, l'oropharynx ou la peau. Il n'existe pas de classification clinique facilement utilisable, l'essentiel de l'extension étant apprécié par les examens radiologiques et les données opératoires.

► **Fig. 3.10.** Voies d'extension essentielles des carcinomes du sinus maxillaire.►

■ Principes de traitement et résultats

L'essentiel du traitement des tumeurs malignes des sinus de la face est chirurgical dans la mesure où le cadre osseux, fréquemment envahi, constitue une contre-indication *a priori* à l'irradiation externe exclusive.

En revanche, la plupart des situations font l'objet d'une association radiochirurgicale, l'exérèse chirurgicale pouvant être de grande ampleur (exentération faciale latérale), nécessitant des procédés de réparation parfois complexes. En règle générale, l'irradiation externe postopératoire ne concerne que les aires sinusien-nes à un niveau de dose de l'ordre de 55 à 65 Gy en cinq à six semaines.

Le traitement des aires ganglionnaires n'est pris en compte que quand il existe des adénopathies métastatiques qui font alors l'objet d'une chirurgie première suivie d'irradiation.

■ GLANDES SALIVAIRES

Les tumeurs des glandes salivaires échappent à l'épidémiologie traditionnelle des carcinomes épidermoïdes des VADS. Elles constituent un groupe très hétérogène de lésions pouvant aller de l'évolution « bénigne » à la menace vitale évidente. Beaucoup d'entre elles sont d'évolution lente, ce qui n'est pas forcément synonyme de pronostic favorable à terme.

■ Épidémiologie

Les sites d'origine sont le plus souvent les glandes salivaires majeures (parotides, sous-mandibulaires ou sublinguales) mais parfois les glandes salivaires accessoires disséminées dans la muqueuse de la totalité des voies aérodigesti-

ves supérieures. Cependant, la plupart des tumeurs parotidiennes sont bénignes alors que la plupart de celles développées au niveau des glandes sous-mandibulaires sont malignes.

La glande parotide est le site le plus commun avec 75 % de tumeurs bénignes. L'âge moyen de survenue est entre 40 et 50 ans. Il n'est pas connu de facteur de risque particulier hormis les antécédents d'irradiation locale.

■ **Anatomie pathologique, histoire naturelle**

Il existe plusieurs types de tumeurs malignes des glandes salivaires :

- carcinome muco-épidermoïde (de grade faible ou élevé) ;
- carcinome adénoïde kystique (cylindrome) ;
- carcinome des cellules aciniques ;
- tumeur maligne mixte ;
- adénocarcinome (différenciation variable) ;
- carcinome épidermoïde ;
- tumeurs diverses et rares.

Les cancers muco-épidermoïdes sont les plus fréquents au niveau de la parotide, alors que les cylindromes sont plus fréquents dans les autres localisations. Les tumeurs de grade faible sont de pronostic local dominé par le risque de récurrence. L'extension métastatique, en particulier des cylindromes, est souvent très retardée par rapport au diagnostic initial, en moyenne de 5 à 15 ans. Les sites métastatiques les plus fréquents sont les poumons.

■ **Diagnostic**

C'est en général la constatation par le patient lui-même d'une tuméfaction qui motive la consultation. Il s'agit en général de tuméfactions lisses, sous-cutanées ou sous-muqueuses, l'existence d'une douleur locale, d'une apparition rapide, d'une mobilité réduite, de troubles neurologiques (déficit facial surtout lors d'une localisation parotidienne) devant attirer l'attention vers une éventuelle malignité.

La ponction à l'aiguille fine pour examen cytologique peut être d'une grande valeur d'orientation, uniquement quand elle est positive, et évite alors une biopsie incisionnelle peu recommandée. Dans bien des cas, seul l'abord chirurgical permettra un diagnostic de certitude.

■ **Principes de traitement**

Les tumeurs des glandes salivaires sont une indication chirurgicale quasi formelle, chimiothérapie et radiothérapie n'ayant de rôle que palliatif ou adjuvant dans certains cas.

La technique de base doit enlever la totalité de la glande avec les éléments ganglionnaires voisins, un évidement anatomique homolatéral de principe n'étant retenu que pour les tumeurs de grade élevé. Pour la parotide, la conservation du nerf facial est un des éléments clefs de l'intervention, l'existence préopératoire d'un déficit témoignant d'une invasion tumorale obligeant le plus souvent au sacrifice du nerf. Il existe cependant de nombreuses techniques de reconstruction nerveuse plus ou moins efficaces.

L'irradiation postopératoire du lit d'exérèse est la règle s'il persiste dans le lit opératoire des résidus tumoraux, micro- ou macroscopiques, quand il existe un envahissement ganglionnaire ou quand il s'agit d'une forme peu différenciée.

■ Résultats

Les résultats thérapeutiques sont en règle générale bons au cours des premières années, les cylindromes présentant par exemple des taux de survie sans maladie évolutive de l'ordre de 70 à 80 %. Cependant, compte tenu de l'évolution spontanée lente de la plupart de ces tumeurs, le risque de récurrence locale et surtout de métastases viscérales en particulier pulmonaires persiste pendant longtemps, même après 10 ans.

Les récurrences doivent bénéficier d'une reprise chirurgicale quand elle est possible et d'une irradiation postopératoire quand elle n'a pas été réalisée initialement. Les métastases viscérales sont peu accessibles à la chimiothérapie.

❗ Points clés

- Les cancers des VADS représentent un groupe de pathologies liées par un facteur de risque commun, l'alcool-tabagisme, hormis les cancers du cavum, des glandes salivaires et des sinus de la face.
- Le diagnostic repose sur l'endoscopie indirecte et surtout directe, l'examen des aires ganglionnaires cervicales et l'imagerie.
- Le traitement est essentiellement chirurgical associé à la radiothérapie. Le souci de conservation fonctionnelle a fait se développer les techniques chirurgicales conservatrices et réparatrices, ainsi que les traitements radiothérapeutiques ou radiochimiothérapeutiques exclusifs.
- Le suivi doit tenir compte du risque élevé de second cancer ORL mais aussi du risque de cancers bronchiques ou œsophagiens participant du même risque épidémiologique.
- Les cancers du rhinopharynx sont épidémiologiquement très différents, avec une répartition géographique contrastée et un lien étroit avec le virus d'Epstein-Barr ; leur traitement est radiothérapeutique ou radiochimiothérapeutique.

Cancers de la thyroïde

4

N. DALY-SCHVEITZER

► CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE
► ÉPIDÉMIOLOGIE
► DIAGNOSTIC
► TRAITEMENTS

► SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES
► SUIVI
► RÉSULTATS
► CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Maladies relativement rares au sein de pathologies tumorales bénignes fréquentes, les cancers de la thyroïde font appel à des compétences diagnostiques et thérapeutiques multiples.

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

Les tumeurs malignes épithéliales sont classées en quatre groupes histologiques :

- carcinomes papillaires ;
- carcinomes vésiculaires ou folliculaires ;
- carcinomes médullaires ;
- carcinomes indifférenciés ou anaplasiques.

► ***Carcinomes papillaires***

Ce sont les cancers thyroïdiens les plus fréquents (60 %), concernant essentiellement des sujets jeunes.

Ils sont souvent multifocaux avec une extension lymphatique régionale fréquente et longtemps isolée.

Les formes mixtes, vésiculo-papillaires sont rangées avec les formes papillaires pures.

► ***Carcinomes vésiculaires (ou folliculaires)***

Ils représentent 30 % des cancers thyroïdiens et sont plus ou moins bien différenciés. Leur risque évolutif est essentiellement hématogène avec un tropisme métastatique préférentiel pour le squelette et les poumons.

Les formes très bien différenciées posent des problèmes difficiles de diagnostic avec le tissu thyroïdien normal.

► ***Carcinomes indifférenciés ou anaplasiques***

Maladies rares, elles posent des problèmes de distinction anatomopathologique avec les cancers médullaires et les lymphomes.

Elles peuvent être le stade évolutif ultime des cancers différenciés et constituent alors des maladies d'une très grande agressivité et de très mauvais pronostic local et métastatique.

■ **Carcinomes médullaires**

Ces tumeurs sont développées à partir des cellules C ou parafolliculaires. Elles sécrètent habituellement de la thyrocalcitonine et de l'ACE, et ne fixent pas l'iode. Il existe des formes sporadiques et des formes familiales.

■ **ÉPIDÉMIOLOGIE**

Les cancers de la thyroïde sont plus de deux fois plus fréquents chez la femme que chez l'homme.
Plus fréquents à l'âge adulte, ils peuvent cependant s'observer avant 20 ans (5 %).

■ **Facteurs de risque**

Le taux de TSH est un facteur de risque de développement des cancers thyroïdiens comme l'indique l'augmentation de fréquence des cancers vésiculaires dans les régions de carence iodée avec goitres endémiques et, à l'inverse, de l'incidence de cancers papillaires lors de surconsommation d'iode (eau, aliments). L'irradiation de la thyroïde est un facteur de risque bien connu qu'il s'agisse d'irradiation externe ou d'irradiation métabolique par l'¹³¹I.
Même si la latence d'apparition du cancer radio-induit est, comme à l'accoutumée, de l'ordre de 15 à 20 ans, l'irradiation dans l'enfance raccourcit ce délai comme l'ont montré les conséquences sanitaires de l'accident nucléaire de Tchernobyl. La thyroïdite d'Hashimoto serait un facteur de risque de l'apparition de lymphomes thyroïdiens.

■ **DIAGNOSTIC**

■ **Symptomatologie**

Le symptôme le plus fréquent est un nodule thyroïdien isolé, en sachant qu'environ 5 à 10 % seulement des nodules thyroïdiens sont des cancers. De topographie cervicale antérieure, médiane ou paramédiane, le nodule, habituellement ferme sans être pierreux, suit les mouvements de déglutition. L'examen complet de toutes les aires ganglionnaires cervicales est indispensable. Plus rarement, c'est un goitre anciennement connu dont le volume ou la consistance se sont transformés qui constitue la symptomatologie d'appel. Ce goitre a pu ainsi devenir compressif entraînant une dyspnée et/ou une dysphagie. Le premier symptôme peut être lié à une métastase :

- ganglionnaire, sous la forme d'une adénopathie cervicale isolée, habituellement basse mais pouvant être sus-omohyoïdienne voire sous-digastrique ;
- viscérale, pulmonaire ou osseuse.

Enfin, une symptomatologie générale comme une diarrhée, un flush peuvent être les premiers symptômes d'un carcinome médullaire intégré dans une poly-endocrinopathie.

■ **Examens complémentaires**

L'échographie thyroïdienne n'a d'intérêt que pour distinguer le contenu liquide ou non du nodule, en sachant qu'une forme solide est toujours plus en faveur

de la malignité que de la bénignité et inversement. L'échographie permet en revanche une mensuration précise de la ou des formation(s) nodulaire(s) dans l'hypothèse d'un suivi simple.

La ponction à l'aiguille fine peut permettre le diagnostic cytologique d'un épithélioma papillaire, plus difficilement d'un cancer vésiculaire malgré l'aide d'immunomarquage à la thyroperoxidase. L'immunohistochimie sera en revanche précieuse pour distinguer carcinome anaplasique de lymphome.

La scintigraphie thyroïdienne constitue l'examen de référence. Utilisant soit le technétium 99 m soit l'iode 123, les troubles observés de la fixation doivent être référencés topographiquement à l'anomalie clinique. Classiquement l'hypo-fixation et l'isofixation sont plus en faveur de la malignité que l'hyperfixation dont l'intensité peut aller jusqu'à entraîner l'absence complète de fixation du reste de la glande.

La tomodensitométrie cervicothoracique est utile dans le cas de volumineuses tumeurs extracapsulaires notamment avec signe de compression viscérale ou lors d'un envahissement ganglionnaire cervical massif pouvant s'accompagner d'une participation médiastinale.

TRAITEMENTS

Le traitement des cancers est essentiellement chirurgical avec l'adjonction de l'¹³¹I qui représente une des très rares situations en cancérologie de spécificité quasi complète du traitement vis-à-vis de la pathologie tumorale.

Chirurgie thyroïdienne

Il existe de très nombreuses variantes de traitement chirurgical des cancers thyroïdiens portant autant sur l'étendue de l'exérèse de la glande que de l'attitude vis-à-vis des chaînes ganglionnaires cervicales.

Au minimum, la chirurgie consiste en une lobectomie agrandie à l'isthme glandulaire (isthmectomie).

Habituellement, la chirurgie est une thyroïdectomie totale avec repérage et réimplantation (cou, avant-bras ou autres) des parathyroïdes.

La thyroïdectomie partielle et surtout totale fait courir le risque d'une hypoparathyroïdie définitive et d'une paralysie récurrentielle par blessure ou section nerveuse, complications exceptionnelles pour un opérateur expérimenté.

La chirurgie ganglionnaire va d'un prélèvement des ganglions cervicaux inférieurs et r currentiels homolatéraux, jusqu'à l'évidemment complet du cou éventuellement bilatéral.

Iode radioactif ou irathérapie

L'iode est capté préférentiellement par les cellules thyroïdiennes normales et les cellules malignes quand elles sont restées suffisamment différenciées, qu'elles soient dans le site thyroïdien ou métastatiques. L'¹³¹I est un radio-isotope, de même distribution que l'iode stable, émettant un rayonnement à ( lectrons) de parcours très limité dans la matière conduisant à une irradiation thérapeutique quasiment « *in situ* ».

Au-delà de son rôle diagnostique, où l'on préfère cependant avant tout diagnostic de malignité l'¹²³I, l'¹³¹I peut jouer plusieurs rôles :

-   après thyroïdectomie totale, la scintigraphie cervicale permet de visualiser et de quantifier les r sids tissulaires, habituellement de parenchyme thyroïdien normal, laissés en place ; dans ce cas, l'administration d'une dose

- de 50 à 100 mCi (2 GBq en moyenne) permet d'obtenir une « carte blanche » c'est-à-dire la disparition de tout tissu fixant ;
- après l'obtention d'une « carte blanche » cervicale, l'administration diagnostique d'une dose de l'ordre de 5 mCi d'¹³¹I permet de réaliser une scintigraphie « corps entier » à la recherche de tissu fixant extracervical ce qui traduirait une extension métastatique.

Si tel est le cas, l'administration d'une dose thérapeutique (100 mCi), éventuellement répétée si la fixation persiste, permet d'obtenir une stérilisation complète de ces foyers métastatiques. Ceci est particulièrement vrai pour les localisations pulmonaires quand elles se présentent sous la forme de miliaire métastatique. En effet, les plus gros volumes tumoraux, même s'ils sont améliorés par l'iode radioactif, sont rarement définitivement stérilisés du fait de la performance physique du rayonnement β .

Chaque fois que de l'iode radioactif est administré, qu'il s'agisse d'une exploration diagnostique ou thérapeutique, la fixation tissulaire est meilleure en défreination hypophysaire, c'est-à-dire en l'absence de toute opothérapie thyroïdienne substitutive permettant une sécrétion maximale de TSH. Cet arrêt du traitement substitutif au moins un mois avant, souvent mal toléré par les patients, peut être aujourd'hui évité par l'utilisation de TSH recombinante exogène.

■ **Radiothérapie externe**

La radiothérapie externe des régions cervicales peut être indiquée en cas d'extension extracapsulaire thyroïdienne massive ou lors d'un envahissement ganglionnaire plurifocal.

■ **Traitement hormonal substitutif**

Après suppression complète de tout parenchyme thyroïdien sécrétant, un traitement substitutif est indispensable, habituellement sous la forme de thyroxine prescrite en posologies croissantes sur plusieurs semaines jusqu'à l'obtention d'une euthyroïdie clinique et biologique. La TSH doit devenir indétectable dans le sang circulant. Un relais par la triiodothyronine est réalisé en cas de nécessité d'exploration et/ou de traitement par iode radioactif.

En cas de thyroïdectomie partielle, le parenchyme résiduel assure le plus souvent par hypertrophie compensatrice une euthyroïdie. Il est cependant possible qu'il soit nécessaire d'y adjoindre une opothérapie complémentaire.

■ **Chimiothérapie**

Il n'existe pas de chimiothérapie réellement efficace pour les cancers thyroïdiens même indifférenciés.

En cas de nécessité, le médicament le plus usité est la doxorubicine associée aux sels de platine.

■ SCHÉMAS THÉRAPEUTIQUES

Les cancers papillaires et vésiculaires sont en règle traités par thyroïdectomie totale avec transplantation des parathyroïdes et vérification ganglionnaire cervicale basse homolatérale, agrandie en évidemment si l'examen extemporané est positif.

L'extension extrathyroïdienne sera traitée chirurgicalement autant que faire se peut, ainsi que l'envahissement ganglionnaire médiastinal macroscopique.

Une irradiation postopératoire peut être retenue s'il existe un risque conséquent de résidu tumoral cervical.

Les indications sont plus controversées dans la situation (fréquente) d'un patient jeune (moins de 45 ans) présentant un carcinome papillaire pur ou mixte sans extension ganglionnaire. Le choix entre lobectomie et thyroïdectomie totale est difficile chaque attitude ayant des avantages et des inconvénients : faible morbidité pour la première mais difficultés de surveillance ; risque parathyroïdien et récurrentiel pour l'autre mais prise en charge des formes bilatérales microscopiques et facilité de la surveillance. Si, en revanche, l'isthme est envahi lors d'une lobectomie, la totalisation chirurgicale est nécessaire.

Les formes indifférenciées ou anaplasiques sont traitées par chirurgie quand elle est possible suivie de radiothérapie et de chimiothérapie.

En cas de métastase inaugurale d'un cancer thyroïdien différencié, la thyroïdectomie totale est nécessaire pour permettre le traitement des localisations secondaires par l'iode radioactif sans que la thyroïde en place n'en capte l'essentiel.

SUIVI

Les cancers différenciés de la thyroïde sont des maladies d'évolution lente présentant une longue période de risque de récurrence ou de métastases.

L'examen clinique cervical et le dosage de la thyroglobuline (Tg) constituent l'essentiel de la surveillance après thyroïdectomie totale, au-delà du suivi du traitement substitutif.

La Tg est un marqueur sérique spécifique des thyrocytes dans la mesure où elle constitue la prohormone des hormones thyroïdiennes. Son dosage est sans intérêt dans le diagnostic initial des cancers thyroïdiens. En revanche, elle est très utile au suivi des formes différenciées après thyroïdectomie totale à la condition que soit précisé l'état de stimulation thyroïdienne, la sensibilité et la valeur du dosage étant optimale en défreination complète ou après administration de TSH recombinante. Il est par ailleurs indispensable d'accompagner le dosage d'une mesure de la concentration d'anticorps anti-thyroglobuline compte tenu de la fréquence des phénomènes auto-immunitaires.

Le dosage de la thyroglobuline sera réalisé tous les six mois pendant deux ans puis tous les ans à vie, étant donné l'évolution très lente des épithéliomas thyroïdiens.

En cas d'élévation du taux de thyroglobuline au cours du suivi, une scintigraphie « corps entier » à l'iode 131 en défreination est indiquée à la recherche de localisations cervicales ou extracervicales fixant l'iode radioactif.

Si le patient a été traité initialement par thyroïdectomie partielle, le schéma de suivi est le même, mais l'élévation éventuelle du taux de Tg en cas de fait nouveau tumoral est moins sensible. Par ailleurs, la scintigraphie « corps entier » à l'iode radioactif est sans intérêt si une totalisation chirurgicale préalable n'est pas effectuée.

RÉSULTATS

Les cancers différenciés de la thyroïde, notamment les formes papillaires sont des maladies de bon pronostic, guéris dans plus de 80 % des cas dans leurs formes initiales cervicales.

Les facteurs détériorant le pronostic sont :

- l'âge, le pronostic étant d'autant meilleur que le patient est jeune ;
- le degré de différenciation, l'apparition d'une dédifférenciation même partielle étant un élément de mauvais pronostic, les cancers anaplasiques ayant une survie quasi-nulle à 3 ans ;
- l'extension locorégionale – bien que chez l'enfant, où les cancers thyroïdiens sont souvent localement évolués, le pronostic reste excellent.

CARCINOME MÉDULLAIRE DE LA THYROÏDE

Le carcinome médullaire de la thyroïde représente environ 5 % des cancers de la thyroïde. Il est développé aux dépens des cellules C parafolliculaires de la thyroïde d'origine neurectodermique au sein du système APUD (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*). Le carcinome médullaire est ainsi une tumeur embryologiquement voisine des mélanomes, des phéochromocytomes ou des neuroblastomes. Les cellules C sécrètent la thyrocalcitonine et souvent de l'ACE. Les cancers médullaires de la thyroïde sont des maladies à diffusion ganglionnaire et viscérale rapide et importante.

Formes cliniques

La présentation clinique peut être indistincte de celle des formes différenciées c'est-à-dire un nodule thyroïdien isolé. C'est le cas de la plupart des formes sporadiques bien que la fréquence des adénopathies cervicales, souvent révélatrices, soit nettement plus élevée que dans les formes différenciées.

Dans les formes héréditaires, l'interrogatoire aura souvent retrouvé des antécédents familiaux d'endocrinopathies diverses ou d'autres manifestations de néoplasies endocriniennes multiples 2 (NEM 2). La présentation clinique est alors souvent celui d'une tumeur bilatérale à extension ganglionnaire importante.

Il est décrit trois formes de carcinome médullaire thyroïdien héréditaire :

- une forme familiale habituellement d'évolution lente ;
- une forme associée à un phéochromocytome et une hyperplasie parathyroïdienne (NEM 2A) ;
- enfin, une forme associant au carcinome médullaire un phéochromocytome et des neurinomes muqueux et intestinaux (NEM 2B).

Ces formes héréditaires sont dues à une mutation portant sur le proto-oncogène *ret*.

Diagnostic

La constatation de taux élevés de thyrocalcitonine sérique permet d'obtenir une très forte présomption diagnostique qui sera confirmée par l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire.

La possibilité d'endocrinopathies multiples fait rechercher systématiquement un éventuel phéochromocytome associé dont le traitement chirurgical sera effectué avant la thyroïdectomie compte tenu des risques hémodynamiques.

La connaissance du déterminisme génétique de certaines formes de carcinome médullaire a permis de proposer une stratégie de dépistage oncogénétique dans les groupes familiaux au sein desquels un membre présente l'affection. C'est ainsi qu'après enquête familiale et établissement d'un arbre généalogique, il est proposé deux séries de tests :

- un dosage de la thyrocalcitonine de base et sous stimulation par la pentagastrine ;
- la recherche d'une mutation du proto-oncogène *ret*.

L'existence d'anomalies biologiques et/ou génétiques fait retenir l'indication de thyroïdectomie totale préventive chez les sujets concernés, y compris en l'absence de toute anomalie morphologique préopératoire de la glande.

■ **Traitement**

Le seul traitement des cancers médullaires est chirurgical sous la forme d'une thyroïdectomie totale avec évidemment souvent bilatéral, parfois agrandi au médiastin si nécessaire.

Le caractère complet ou non de la chirurgie sera apprécié par les taux postopératoires de thyrocalcitonine, qui s'ils restent élevés peuvent témoigner soit de résidus dans le cou soit d'un syndrome métastatique méconnu.

■ **Suivi**

La surveillance post-thérapeutique sera effectuée par l'examen clinique et surtout le dosage de la thyrocalcitonine et de l'ACE. L'élévation forte de ce dernier est souvent le signe d'une extension métastatique.

■ **Résultats**

Les formes localisées sans envahissement ganglionnaire sont guéries dans près de 90 % des cas, les formes avec extension ganglionnaire dans moins de 50 %.

Tumeurs du système nerveux central¹

5

É. MOYAL

► DONNÉES GÉNÉRALES COMMUNES
► ÉPIDÉMIOLOGIE
► ÉTIOLOGIE
► CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC
► PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES COMPLÉMENTAIRES

► SITUATIONS D'URGENCES : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE
► HISTOPATHOLOGIE
► ÉVALUATION PRÉTHÉRAPEUTIQUE ET CLASSIFICATION
► PRINCIPES DU TRAITEMENT
► CONCLUSION

D DONNÉES GÉNÉRALES COMMUNES

Les tumeurs du système nerveux central (SNC) représentent moins de 5 % de l'ensemble des cancers, 80 % étant localisées au cerveau, 20 % à la moelle épinière. Elles sont liées à l'âge, avec deux pics de fréquence, l'un dans l'enfance, l'autre vers 50-70 ans. Elles posent des problèmes thérapeutiques complexes liés à la richesse fonctionnelle du tissu nerveux avoisinant et à leur caractère localement invasif, même quand elles sont histologiquement bénignes.

Les tumeurs primitives du SNC sont des maladies tumorales particulières dans la mesure où elles ne s'étendent qu'exceptionnellement au-delà du SNC. La plupart de ces tumeurs sont des gliomes et doivent toutes être considérées comme potentiellement malignes dans la mesure où elles sont localement invasives et infiltrantes, rendant leur exérèse complète quasiment impossible sauf pour les astrocytomes cérébelleux de l'enfant.

Malgré les progrès réalisés par les techniques chirurgicales et radiothérapiques, les tumeurs du SNC s'accompagnent d'une mortalité et d'une morbidité élevées. Certaines de ces tumeurs ont en outre une propension à essaimer dans les espaces sub-arachnoïdiens et dans les ventricules, ce qui constitue la voie métastatique essentielle à travers les leptoméniges, le long de la moelle épinière.

La place de la chimiothérapie reste discutée dans la mesure où elle n'apporte pas clairement de gain substantiel en termes de survie des patients, sauf dans certaines formes particulières de tumeurs du SNC chez l'enfant.

D ÉPIDÉMIOLOGIE

Chez l'adulte, environ 2 % des décès liés aux cancers sont dus aux tumeurs du SNC. Elles représentent entre 2 et 5 % de l'ensemble des cancers. Vingt à 40 % des tumeurs cérébrales sont en fait secondaires à des cancers extracérébraux, en particulier du poumon, du sein ou du tube digestif.

Chez l'enfant, les tumeurs cérébrales primitives représentent le deuxième plus fréquent type de cancer après les leucoses. À l'opposé de l'adulte, elles sont le plus souvent sous-tentorielles, concernant le cervelet, le tronc cérébral, la protubérance ou la moelle.

■ **Tumeurs primitives de l'adulte**

Les gliomes représentent 50 % de toutes les tumeurs primitives du SNC, les astrocytomes de haut grade et les glioblastomes en constituant environ la moitié. Ils sont le plus souvent cérébraux et surviennent entre 40 et 60 ans. L'incidence des gliomes malins est de 7 000 nouveaux cas par million d'habitants par an et dans le même temps 4 500 décès par million d'habitants par an sont dus à cette affection.

Les méningiomes sont les plus fréquentes des tumeurs non gliales. Ils surviennent le plus souvent vers 50 ans dans la région parasagittale cérébrale et dans la partie antérieure de la base du crâne. Très rarement, ces tumeurs présentent une évolution agressive avec croissance rapide et envahissement local.

Les gliomes malins sont plus fréquents chez l'homme (*sex-ratio* maximal pour les glioblastomes de 1,6), tandis que les méningiomes sont plus fréquents chez la femme.

Les adénomes hypophysaires représentent entre 12 et 18 % des tumeurs intracrâniennes, la majorité étant chromophobes non sécrétants. Ils ne présentent jamais de caractéristiques de malignité.

Les neurinomes ou schwannomes sont des maladies uniquement de l'adulte, strictement bénignes.

Il est à noter une augmentation du nombre de tumeurs cérébrales en particulier chez l'adulte âgé de plus de 70 ans dans les pays développés. Cette augmentation apparente peut être due à une véritable augmentation de l'incidence, ou à une meilleure efficacité diagnostique, en particulier due à l'utilisation de l'IRM. Le nombre des lymphomes cérébraux semble être en réelle augmentation, en particulier en raison du nombre croissant de sujets immunodéprimés.

■ **Tumeurs primitives de l'enfant**

Les médulloblastomes constituent environ 30 % des tumeurs du SNC de l'enfant, à égalité avec les astrocytomes de faible grade de malignité. Les épendymomes (12 %) siègent souvent dans le IV^e ventricule. Environ 60 à 70 % de ces tumeurs siègent dans la fosse postérieure.

Les gliomes des voies optiques sont habituellement des astrocytomes bien différenciés s'étendant très progressivement le long des voies optiques. Leur fréquence est de 5 % des tumeurs du SNC de l'enfant.

Environ 80 % des craniopharyngiomes surviennent avant 30 ans, pouvant simuler les symptômes d'un adénome hypophysaire non sécrétant.

Les tumeurs pinéales ou tumeurs de l'épiphyse, constituent un groupe particulier des tumeurs du SNC. Elles regroupent des tératomes, des pinéalomes ou pinéaloblastomes et des germinomes. Les pinéaloblastomes ont un haut pouvoir métastatique le long des voies épendymaires, les germinomes et tératomes s'accompagnent habituellement d'un taux élevé de marqueurs (α -foetoprotéine, β -HCG) dans le LCR et dans le sang.

■ **Tumeurs de la moelle épinière**

La majorité des tumeurs médullaires sont extradurales et d'origine métastatique. Les tumeurs médullaires primitives sont en revanche intradurales, les plus fréquentes étant extramédullaires comme les méningiomes et les neurinomes (30 % environ). Les gliomes représentent 25 % des tumeurs vraies de la moelle, deux tiers étant des épendymomes, la moitié d'entre eux naissant dans le cône terminal ou la queue de cheval. La plupart sont bien différenciés et surviennent vers 40 ans. D'autres tumeurs comme les kystes dermoïdes, les hémangioblastomes ou les chordomes sont beaucoup moins fréquentes.

ÉTIOLOGIE

Aucune cause précise dans l'apparition des tumeurs primitives du SNC n'est connue. Cependant :

- un certain nombre d'anomalies génétiques sont associées à des tumeurs du SNC (méningiomes et anomalies du chromosome 22, astrocytome pilocytique du chiasma et astrocytome du tronc cérébral pour la neurofibromatose de type I, astrocytome sous-épendymaire de la sclérose tubéreuse de Bourneville, syndrome des basocellulaires pigmentés multiples et médulloblastome, polypes intestinaux et tumeur cérébrale dans le syndrome de Turcot, etc.) ;
- l'exposition aux nitroso-urées est considérée comme un facteur de risque chez l'homme, éventuellement reconnue comme risque professionnel ;
- l'irradiation à forte dose, surtout lorsqu'elle a eu lieu dans l'enfance : le risque relatif le plus élevé est pour les tumeurs des gaines nerveuses et des méninges et moindre pour les tumeurs gliales ;
- en revanche, le rôle suspecté des ondes électro-magnétiques et des champs magnétiques n'a pas été confirmé par des études épidémiologiques ;
- l'immunosuppression chronique comme lors d'une transplantation rénale ou d'un syndrome VIH s'accompagne d'une augmentation de fréquence des lymphomes non hodgkiniens primitifs cérébraux.

L'étude caryotypique des cellules tumorales gliales révèle des anomalies multiples dont certaines seraient caractéristiques de l'anomalie tumorale.

Bien que la nature exacte des événements successifs menant à la constitution d'une tumeur du tissu nerveux central soit inconnue, les études expérimentales suggèrent qu'une accumulation d'anomalies génétiques puisse mener à l'acquisition d'un phénotype malin *via* l'activation de certains oncogènes ou de récepteurs de facteurs de croissance, et par la perte de certains gènes suppresseurs de tumeurs. À titre d'exemple, il est retrouvé dans les glioblastomes survenant chez le patient jeune de moins de 40 ans une fréquente mutation de p53 (deux tiers des cas) qui correspond à la transformation en haut grade d'un astrocytome de bas grade, associé à la perte du chromosome 10, stigmate du glioblastome, alors que pour les glioblastomes survenant *de novo* chez le sujet de 60 ans, présentant une perte du chromosome 10, la mutation de p53 est rarement retrouvée.

CIRCONSTANCES DU DIAGNOSTIC

Le développement d'un syndrome expansif tissulaire intracrânien est susceptible d'entraîner une symptomatologie très variable selon la topographie, l'âge du patient et la rapidité de croissance.

► **Hypertension intracrânienne (HTIC)**

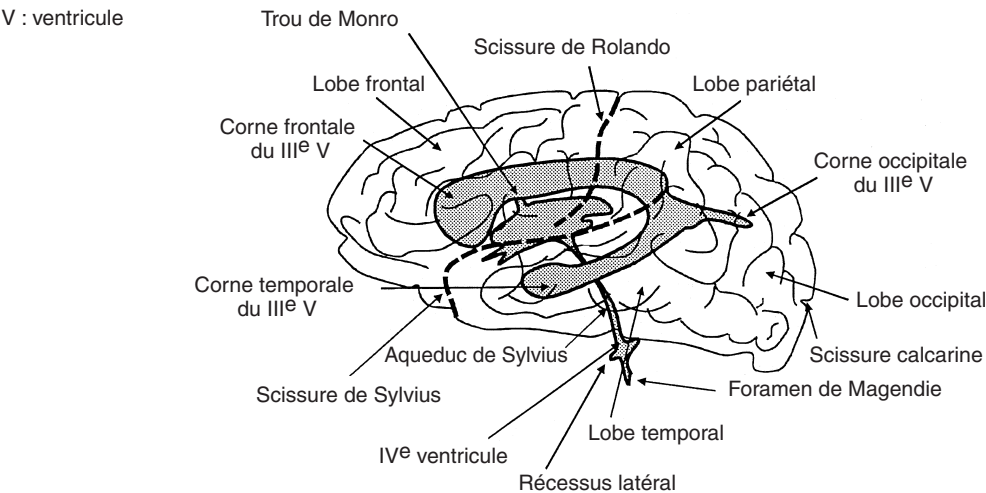
Elle accompagne les tumeurs rapidement évolutives et invasives. La tumeur elle-même, ou l'œdème périphérique qui l'accompagne, entraîne des céphalées, des nausées, des vomissements et une diminution du niveau de conscience. En revanche, des tumeurs de croissance très lente comme les méningiomes peuvent atteindre des tailles importantes sans HTIC. Les tumeurs

localisées sur les voies d'écoulement du LCR (gliomes thalamiques, kystes colloïdes du III^e ventricule, épendymomes, tumeurs cérébelleuses médianes) entraînent souvent des syndromes aigus d'HTIC par hydrocéphalie.

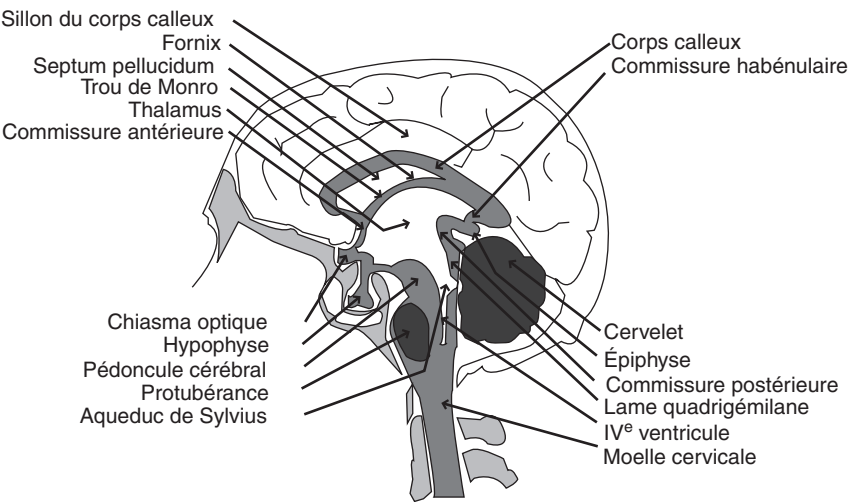
■ **Signes en foyer**

Ils sont caractéristiques de la localisation. Ainsi, une lésion temporale pourra entraîner une hémianopsie homonyme, une lésion dans la zone de Rolando des crises irritatives Bravais-Jacksoniennes. L'étude de cette symptomatologie permet souvent de prévoir avant les explorations complémentaires la zone de développement tumoral (fig. 5.1, 5.2 et 5.3).

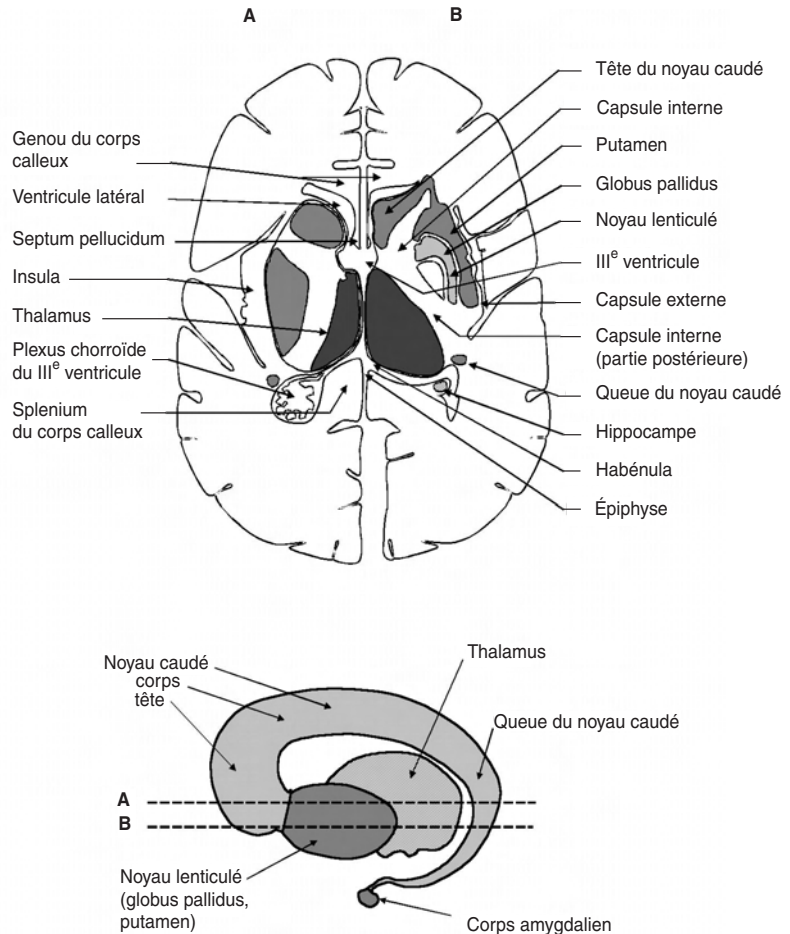
► **Fig. 5.1.** Anatomie schématique du cortex encéphalique avec projection des cavités épendymaires. ►



► **Fig. 5.2.** Coupe sagittale médiane de l'encéphale (schématique). ►



► **Fig. 5.3.** Coupe schématique horizontale de l'encéphale (A, B) passant à deux niveaux des noyaux gris centraux. ►



■ Histoire clinique

Le début des symptômes est le plus souvent lentement progressif avec des périodes d'aggravation plus ou moins brutales. Chez l'adulte, la survenue de crises épileptiques doit toujours faire craindre l'existence d'une pathologie tumorale cérébrale qui sera retrouvée environ une fois sur trois. Les céphalées sont souvent homolatérales à la tumeur, les tumeurs de la fosse postérieure s'accompagnant fréquemment d'une raideur de la nuque.

■ Examen clinique

L'examen physique et neurologique est indispensable chaque fois qu'il existe des troubles du comportement, une somnolence, une léthargie, une désorientation, de petits signes d'aphasie ou d'apraxie, une asymétrie du fonctionnement des paires crâniennes, une incoordination, une faiblesse musculaire ou des troubles distaux de la sensibilité.

PROCÉDURES DIAGNOSTIQUES COMPLÉMENTAIRES

L'examen du fond d'œil doit être un geste de routine, possible le plus souvent sans l'obtention d'une mydriase médicamenteuse, afin de détecter un éventuel œdème papillaire, signe d'une HTIC.

Imagerie

Tomodensitométrie

La tomodensitométrie cérébrale (TDM, fig. 5.4 et 5.5) permet la mise en évidence du syndrome expansif, de l'œdème qui l'accompagne, d'une éventuelle hydrocéphalie. Il doit comporter un temps avec injection de produit de contraste, l'opacification de la lésion comportant une signification diagnostique péjorative.

Imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la plus récente des méthodes d'exploration du SNC. Elle est l'examen de choix pour la plupart des tumeurs du SNC (fig. 5.6). Examen atraumatique, l'IRM permet d'obtenir des explorations sagittales particulièrement performantes dans l'étude de la moelle épinière et de la fosse postérieure. Au niveau sus-tentorial, elle apporte des renseignements différents de ceux de la tomodensitométrie, particulièrement utiles pour les tumeurs de bas grade. Les différentes séquences d'exploration, dites en T1 et T2, l'utilisation de gadolinium, permettent une analyse morphologique très fine des lésions expansives du SNC.

Explorations vasculaires

L'angiographie cérébrale reste utilisée en raison des renseignements irremplaçables qu'elle fournit sur la vascularisation cérébrale normale et tumorale. Elle permet de préciser les rapports vasculaires de la tumeur et, par ailleurs, elle est le seul moyen de mettre en évidence des anomalies vasculaires pseudotumorales (malformations artérioveineuses, par exemple).

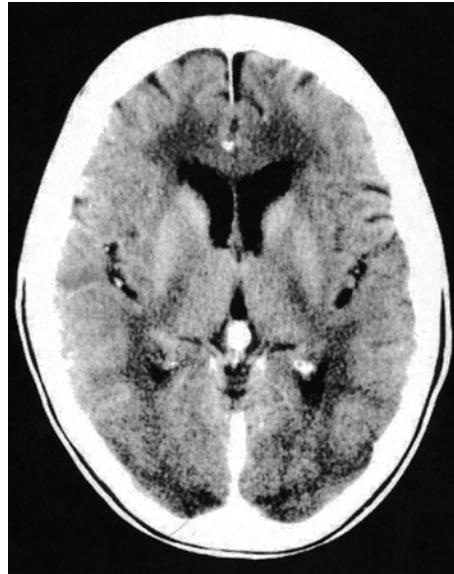
Tomographie par émission de positrons (TEP) et spectroscopie

Ces techniques plus récentes peuvent actuellement donner des informations sur les fonctions et métabolisme cérébraux. Les imageries métaboliques et fonctionnelles peuvent aider à une meilleure compréhension, d'une part, du rapport entre le volume tumoral et le tissu sain fonctionnel et, d'autre part, de la nature même de la lésion tumorale.

LCR

L'étude du LCR par ponction lombaire ou atlo-occipitale doit être évitée en cas d'HTIC patente. Cependant, dans les autres cas, elle peut permettre un examen cytologique des cellules éventuellement desquamées dans les cavités épendymaires ou le dosage de marqueurs tumoraux comme l' α -foetoprotéine ou la β -HCG.

► **Fig. 5.4.** Coupe tomodensitométrique horizontale médioencéphalique. ►



► **Fig. 5.5.** Coupe tomodensitométrique montrant un gliome malin de haut grade en topographie encéphalique profonde (cavité nécrotique avec prise de contraste périphérique). ►



► **Biopsie**

La biopsie de la plupart des tumeurs du SNC, en particulier intracrânienne, est importante pour le diagnostic et le choix du traitement. Elle est réalisée lorsque la chirurgie n'est pas réalisée d'emblée ou est impossible, et qu'un diagnostic anatomopathologique s'impose. La morbidité de cet acte a beaucoup diminué, en particulier grâce au développement de la technique de biopsie réalisée en conditions stéréotaxiques.

► **Fig. 5.6.** Coupe horizontale en IRM montrant un gliome de faible grade de topographie frontocalleuse droite. ►



SITUATIONS D'URGENCES : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Hypertension intracrânienne

Signes cliniques

L'HTIC fait partie des situations cliniques classiques rencontrées lors du diagnostic d'une tumeur intracrânienne et constitue une urgence diagnostique et thérapeutique, surtout en raison du risque d'engagement, qui peut être mortel. Elle associe à des degrés variables :

- les vomissements : faciles, en jet ;
- les céphalées : plutôt matinales et diffuses ;
- les troubles de la conscience : une torpeur s'installe de façon progressive ;
- les troubles visuels associant diminution de l'acuité visuelle due à la compression du nerf optique et diplopie due à la compression du VI.

L'HTIC peut mener, si elle n'est pas diagnostiquée et traitée, à l'engagement, en particulier l'engagement trans-tentoriel à travers le foramen de la tente du cervelet (ptosis, mydriase unilatérale homolatérale par compression du III, hémiparésie homolatérale par compression du mésencéphale, et rigidité de décérébration), l'engagement sous-falcique dans les tumeurs du lobe frontal, ou encore l'engagement des amygdales cérébelleuses dans le trou occipital, dans le cas des tumeurs de la fosse postérieure, conduisant rapidement à la mort par troubles neurovégétatifs.

Cette HTIC dans le cas de tumeurs cérébrales est due à l'expansion de la tumeur intracrânienne, à l'œdème péritumoral classiquement associée aux tumeurs en particulier de haut grade, ou aux deux combinés, ou encore à une hydrocéphalie due à un obstacle tumoral sur les voies de drainage du LCR (par exemple, tumeur de la fosse postérieure créant une obstruction des trous de Magendie et de Luschka, à l'origine d'une hydrocéphalie).

► Conduite à tenir

Il est nécessaire de réaliser un fond d'œil qui montrera un œdème papillaire, puis un scanner cérébral en urgence qui sera également diagnostique puisqu'il montrera le processus expansif, l'œdème, et l'engagement s'il est présent. Le traitement consiste en un premier temps en une corticothérapie (dexaméthasone) à visée anti-œdémateuse éventuellement complétée par l'administration de mannitol, une dérivation du LCR en cas d'hydrocéphalie, et surtout, si elle est possible, à l'exérèse de la tumeur à l'origine de cette HTIC. Dans le cas d'une tumeur expansive non résécable (exemple d'une tumeur du tronc), une irradiation de la tumeur à visée décompressive peut être également proposée en urgence associée à un traitement anti-œdémateux.

► Compression médullaire

En ce qui concerne ce sujet voir chapitre 16, urgences neurologiques (p. 307).

HISTOPATHOLOGIE

La classification des tumeurs du SNC est particulièrement complexe (tableau 5.I). Cependant son importance est certaine, dans la mesure où les différents types histopathologiques tumoraux présentent des potentiels évolutifs et pronostiques très différents.

Tableau 5.I. Classification OMS des tumeurs cérébrales primitives

Tumeurs neuro-épithéliales Tumeurs astrocytaires Astrocytome Astrocytome anaplasique Glioblastome Tumeurs oligodendrogiales Oligodendrogliome Oligodendrogliome anaplasique Tumeurs épendymaires Épendymome Épendymome anaplasique Tumeurs mixtes Oligoastrocytome Oligoastrocytome anaplasique	Tumeurs neurectodermes primitives (PNETs) Médulloblastome PNET cérébrale ou spinale
	Tumeurs des nerfs Schwannome Neurinome
	Tumeurs des méninges Méningiome
Tumeurs du plexus choroïde	Tumeurs sellaires Craniopharyngiome Adénome hypophysaire
Tumeurs neuronales Gangliogliome Gangliogliome anaplasique Neurocytome	Tumeurs mésenchymateuses Chondrosarcome Rhabdomyosarcome Histiocytome fibreux malin Hemangiopéricytome
Tumeurs épiphysaires Pinéocytomes Pinéoblastomes	Lymphomes

Les tumeurs sont classées en grades différents selon la différenciation cellulaire. G1 à G3 représentent des stades allant du « bien » au « peu différencié ». Le grade 4 est caractérisé par la présence de nécrose, de pléomorphisme et de néoangiogenèse. Le grade IV pour les astrocytomes correspondant aux glioblastomes. Une nouvelle classification en grade des astrocytomes a été décrite par Daumas-Duport : elle repose sur la présence de quatre critères :

- atypies nucléaires ;
- mitoses ;
- prolifération endothéliale ;
- nécrose.

Les tumeurs n'ayant aucun de ces critères sont de grade 1 ; la présence d'un critère définit le grade 2 (astrocytome de bas grade), de deux critères le grade 3 (astrocytome anaplasique) et de plus de deux critères le grade 4 (glioblastome). Elle classe les oligodendrogliomes selon deux grades A et B, selon l'absence (grade A) ou la présence (grade B) d'angiogenèse.

► **Tumeurs intrinsèques**

► **Tumeurs neuro-épithéliales**

Astrocytomes

Ils sont représentés pour l'essentiel par les astrocytomes, les autres types étant les oligodendrogliomes et les épendymomes. Les astrocytomes peuvent être de grades histocytopathologiques différents, de I à IV (glioblastome), allant des tumeurs les mieux différenciées aux lésions polymorphes richement cellulaires et mitotiques s'accompagnant de nécrose et parfois de cellules géantes. Il existe une différence évolutive marquée entre les grades 1-2 et 3-4, bien que le pronostic vital à terme reste médiocre pour presque toutes les formes. Ces tumeurs ont une évolution vers l'envahissement très rapide des structures avoisinantes ce qui les fait considérer comme malignes quel que soit leur grade.

Épendymomes

Les épendymomes constituent, après les astrocytomes et les médulloblastomes, le troisième type de tumeur cérébrale en fréquence. Ils siègent dans la plupart des cas au niveau du système ventriculaire, en particulier dans la fosse postérieure, et surtout au niveau du plancher du quatrième ventricule. Ils peuvent aussi atteindre le canal médullaire (environ 10 % des cas).

On classe les épendymomes selon quatre grades : les grades I et II sont généralement reconnus comme « bénins », les grades III et IV « malins » ou « anaplasiques ».

Cette pathologie est souvent révélée par un syndrome d'HTIC. En raison de son siège, il n'est pas rare que la tumeur s'accompagne également d'une extension vers le canal rachidien et/ou d'une dissémination à distance sur les voies d'écoulement du LCR qu'il convient de rechercher.

Oligodendrogliomes

Ils représentent 10 à 15 % des tumeurs gliales. On les classe actuellement selon deux grades : stade A (absence d'angiogenèse) et stade B (présence d'angiogenèse). Une crise comitiale est souvent révélatrice chez le sujet de 35-45 ans. Le scanner cérébral retrouve dans 80 % des cas des calcifications. En IRM, la lésion est hypo-intense en T1, hyperintense en T2. Il n'existe pas de prise de contraste pour les grades A.

► Tumeurs neurectodermes primitives (PNETs)

Médulloblastomes

Ce sont des tumeurs neurectodermes primitives survenant essentiellement chez l'enfant, situées dans la fosse postérieure au niveau du cervelet et des structures avoisinantes (vermis et péduncules). De par leur localisation, ces tumeurs sont souvent révélées par un syndrome d'HTIC associé à un syndrome cérébelleux. Ces tumeurs sont de croissance rapide, infiltrantes et ont tendance à coloniser les espaces sub-arachnoïdiens et à disséminer le long des méninges. Il existe peu de différences histopathologiques entre les différents médulloblastomes.

► Tumeurs des structures de soutien

Méningiomes

Ils se développent aux dépens des leptoméninges, en particulier celles de la base du crâne. Ce sont en général des tumeurs lentement évolutives.

Neurinomes

Ils naissent des cellules de Schwann des nerfs crâniens ou des racines nerveuses. Les plus fréquents concernent la VIII^e paire crânienne, développés dans l'angle ponto-cérébelleux et responsables d'une surdité progressive puis d'une atteinte du VII avant envahissement endocérébral.

► Tumeurs dysembryonnaires

Elles naissent de cellules qui ont transité ou ont existé dans le SNC lors de la vie embryonnaire mais qui ne devraient plus s'y trouver à l'âge adulte. Il s'agit des hémangioblastomes, des kystes dermoïdes, des kystes colloïdes du III^e ventricule, des craniopharyngiomes. La malignité de ces lésions est en règle faible, mais leur gravité fréquente du fait de leur localisation.

Les craniopharyngiomes sont souvent révélés par des signes visuels associés ou non à des signes endocriniens. Ils sont caractérisés au niveau radiologique par la présence de calcifications de la région sellaïre.

► Adénomes hypophysaires

Ils ne constituent pas de vraies tumeurs du SNC, mais ont parfois une présentation clinique voisine en particulier pour les formes non sécrétantes (compression visuelle, dysfonctionnement hypothalamique, compression temporale).

► Métastases'

Les localisations cérébrales métastatiques constituent les syndromes tumoraux expansifs intracrâniens les plus fréquents et posent parfois des problèmes de diagnostic différentiel difficile avec les tumeurs primitives.

ÉVALUATION PRÉTHÉRAPEUTIQUE ET CLASSIFICATION

L'essentiel de l'évaluation préthérapeutique repose sur l'examen clinique, l'exploration tomodensitométrique ou l'IRM (tableau 5.II). L'âge du patient,

1. Voir chapitre 17 : Métastases et maladie métastatique.

l'importance des troubles cliniques et en particulier du déficit moteur, la topographie et la taille de la tumeur sont les éléments essentiels de la décision thérapeutique et en particulier de l'indication opératoire.

Tableau 5.II. Indications et performances des techniques d'imagerie pour les tumeurs du SNC

Technique	Performance diagnostique	Indication initiale
TDM	Meilleur examen diagnostique de première intention et de suivi des tumeurs cérébrales ; performances médiocres pour les tumeurs médullaires	Oui
IRM	Examen de grande qualité pour les astrocytomes de bas grade, les tumeurs de la fosse postérieure, de l'angle ponto-cérébelleux, du tronc cérébral et de la moelle	Oui
Scintigraphie cérébrale au gallium	Sensibilité diagnostique médiocre. Peut venir en complément des autres examens dans la recherche d'une présomption d'évolutivité des tumeurs de bas grade	Non
Angiographie	Exploration indispensable pour les tumeurs vasculaires. Contribue à l'élaboration du programme chirurgical	Non
Repérage radiologique stéréotaxique	Indispensable à la réalisation d'un geste biopsique d'orientation	Non

Une difficulté particulière à la neuro-oncologie réside dans l'obtention d'un diagnostic histopathologique avant l'indication thérapeutique. Si les aspects lésionnels neuroradiologiques peuvent largement orienter, il arrive souvent que seul l'examen histologique peropératoire extemporané ou postopératoire permette le diagnostic définitif de nature. Un intermédiaire diagnostique utile peut être représenté par la biopsie stéréotaxique initiale.

Les tableaux 5.III et 5.IV présentent respectivement la classification des gliomes sus-tentoriels et des tumeurs primitives sous-tentorielles.

Tableau 5.III. Classification T des gliomes sus-tentoriels

T1	Diamètre < 5 cm, limité à un hémisphère
T2	Diamètre > 5 cm, limité à un hémisphère
T3	Diamètre pouvant être < 5 cm mais avec envahissement ou compression du système ventriculaire
T4	Franchissement de la ligne médiane, extension à l'hémisphère controlatéral et/ou à la fosse postérieure

Tableau 5.IV. Classification T des tumeurs primitives sous-tentorielles

T1	Tumeur < 3 cm, strictement médiane (vermis, toit du IV ^e ventricule) ou cérébelleuse hémisphérique
T2	Tumeur > 3 cm, envahissant une structure voisine ou comblant partiellement le IV ^e ventricule
T3A	Tumeur envahissant deux structures voisines et comblant totalement le IV ^e ventricule avec extension à l'aqueduc de Sylvius, au trou de Magendie ou au foramen de Luschka et avec HTIC marquée

Suite du tableau 5.IV. ►

T3B	Tumeur développée à partir du plancher du IV ^e ventricule ou du tronc cérébral et comblant le IV ^e ventricule
T4	Tumeur passée à travers l'aqueduc de Sylvius avec envahissement du III ^e ventricule ou étendue à la moelle cervicale

PRINCIPES DU TRAITEMENT (tableau 5.V)

Chirurgie

L'exérèse tumorale constitue sauf exception le moyen thérapeutique essentiel. Cependant, les possibilités d'exérèse sont limitées par l'opérabilité du sujet, la taille tumorale, sa localisation et son évolution invasive dans le parenchyme cérébral normal.

Le traitement chirurgical exclusif des tumeurs gliales malignes est rarement couronné de succès dans la mesure où une exérèse totale est quasi impossible en raison de l'évolution tumorale infiltrante. Ceci est particulièrement vrai pour les astrocytomes de grade III et les glioblastomes. Seuls les astrocytomes de faible grade peuvent être enlevés complètement, ceux survenant chez l'enfant et dans les hémisphères cérébelleux étant alors régulièrement guéris.

Radiothérapie

La plupart des tumeurs cérébrales sont sensibles à l'irradiation. Cependant, les performances de la radiothérapie sont limitées par la sensibilité du parenchyme cérébral normal et de la vascularisation cérébrale.

Une irradiation exclusive est généralement indiquée quand :

- la tumeur est centrale, inextirpable sans risques majeurs (cerveau médian, troisième ventricule, tronc cérébral) ;
- la tumeur est métastatique ;
- il s'agit d'une tumeur maligne très radiosensible comme un dysgerminome épiphysaire.

L'irradiation postopératoire est en règle générale retenue en cas de :

- astrocytomes de grades III et glioblastome (grade IV) ;
- épendymomes de haut grade ;
- médulloblastomes ;
- oligodendrogliomes, de grades III et IV ;
- craniopharyngiomes ;
- neurinomes ou méningiomes d'exérèse incomplète.

La dose et le volume d'irradiation dépendent de la localisation, de la forme histologique et de l'importance de l'exérèse tumorale première éventuelle. Habituellement le niveau de dose est voisin de 55 à 60 Gy, sur un volume englobant la lésion avec une marge de sécurité variable habituellement de 1 à 2 cm. Chez l'enfant les doses doivent être réduites sans dépasser 40 Gy à l'ensemble de l'encéphale. Certaines formes histologiques comme les médulloblastomes conduisent à proposer des irradiations concomitantes de l'axe spinal sans franchir 35 à 40 Gy. À l'inverse, certains syndromes expansifs de petite taille, histologiquement bénins ou de malignité faible, peuvent faire l'objet d'irradiations sur des volumes très réduits par radiothérapie stéréotaxique ou radiochirurgie.

L'irradiation cérébrale peut initialement aggraver l'œdème intracérébral, justifiant une corticothérapie per-radiothérapique. L'épilation du scalp n'est définitive que pour les très hautes doses et peut être souvent techniquement évitée. Le risque tardif essentiel est celui de radionécrose pouvant simuler une récurrence tumorale et de diagnostic différentiel radiologique parfois difficile.

Tableau 5.V. Indications thérapeutiques générales pour les tumeurs primitives les plus fréquentes du SNC

Tumeur	Chirurgie	Radiothérapie	Chimiothérapie
Gliome de faible grade	Exérèse complète chaque fois que possible	Sur résidu, sur récurrence ou sur tumeur inextirpable (45 à 55 Gy)	Pas d'indication
Gliome malin de haut grade	Exérèse décompressive maximale « raisonnable »	Systématique (60 à 80 Gy)	En évaluation
Médulloblastome	Exérèse complète chaque fois que possible	Systématique sur l'ensemble du névraxe (35 à 55 Gy)	Systématique chez l'enfant
Méningiome	Exérèse complète chaque fois que possible	Sur résidu, sur récurrence ou sur tumeur inextirpable (50-55 Gy)	Pas d'indication
Adénome hypophysaire	Exérèse complète	Systématique pour les formes extrasellaires (45 à 60 Gy)	Pas d'indication
Craniopharyngiome	Exérèse complète ou, au moins, affaissement kystique	Systématique (45 à 60 Gy)	Pas d'indication
Tumeur pinéale	Éventuelle pour les maladies non germinales	Systématique pour les dysgerminomes (45 à 55 Gy), éventuelle dans les autres cas	Systématique pour les tumeurs dysembryonnaires sécrétantes, éventuelle dans les autres cas
Tumeur gliale du tronc cérébral	Exérèse complète exceptionnellement réalisable	Le plus souvent de nécessité (60 Gy)	En évaluation

● **Chimiothérapie**

Aucun protocole chimiothérapique n'a fait à l'heure actuelle la preuve de son efficacité certaine dans le traitement des tumeurs primitives du SNC de l'adulte. La barrière hémato-encéphalique située au niveau de l'endothélium capillaire peut être à l'origine d'une limitation de la diffusion des molécules de chimiothérapie au niveau de l'encéphale, bien que dans de nombreuses pathologies, cette barrière est en fait détruite. Cependant, certains médicaments comme les nitroso-urées (CCNU, BCNU), les sels de platine, la procarbazine et la vincristine

témoignent d'une efficacité réelle (35 à 50 % de réponses) seuls ou en combinaison avec d'autres médicaments.

De nombreux essais cliniques sont en cours, portant sur des associations multiples, ou l'utilisation de nouvelles molécules telles que le témozolomide qui a fait la preuve d'une efficacité, en particulier sur les astrocytomes anaplasiques et les oligodendrogliomes de stade B.

L'association avec l'irradiation est susceptible de majorer les réactions immédiates et les complications tardives à type de démyélinisation périvasculaire.

Les corticostéroïdes ont un effet anti-œdémateux irremplaçable et semblent également avoir un effet antitumoral direct.

■ Nouvelles molécules

De nombreuses anomalies de protéines appartenant à la signalisation cellulaire sont impliquées dans la genèse ou l'agressivité de certaines tumeurs cérébrales. Des molécules ciblant ces protéines ont été isolées et sont en cours d'évaluation dans le traitement des tumeurs cérébrales. Nous citerons en particulier des molécules anti-angiogéniques, des inhibiteurs des métalloprotéinases ou des modulateurs du signal intracellulaire tels que les inhibiteurs de farnésyltransférase.

■ Résultats et pronostic

Globalement les tumeurs primitives du SNC constituent des maladies graves, un tiers seulement des patients qui les présentent pouvant bénéficier d'une vie post-thérapeutique prolongée dans des conditions normales ou subnormales. Cependant, le pronostic reste variable suivant les formes histologiques, la topographie et la performance thérapeutique.

■ Astrocytomes de haut grade (III et IV)

Il n'y a pratiquement pas de survivants à 2 ans porteurs initialement d'un astrocytome de grade IV, la moitié décédant dans les 6 mois qui suivent le diagnostic. La survie est légèrement supérieure pour les grades III (20 à 30 %). Les éléments déterminants du pronostic sont l'âge, l'opérabilité, la qualité macroscopique de la résection, la dose d'irradiation postopératoire et l'état général avant tout traitement (Karnofsky). De nombreuses études sont en cours afin de déterminer des facteurs pronostiques dans ces pathologies. Ainsi, il semble apparaître qu'au sein des astrocytomes anaplasiques et des glioblastomes, l'amplification de l'EGFR et la mutation du gène suppresseur de tumeur PTEN soit des facteurs de mauvais pronostic.

■ Astrocytomes de grade I et II

Les astrocytomes cérébelleux, en particulier les tumeurs kystiques de l'enfant, sont guéris dans plus de 90 % des cas par chirurgie seule. De façon plus générale, les gliomes de l'enfant ont un pronostic meilleur que ceux des adultes quelle que soit leur topographie (50 % de survie environ à 5 et 10 ans).

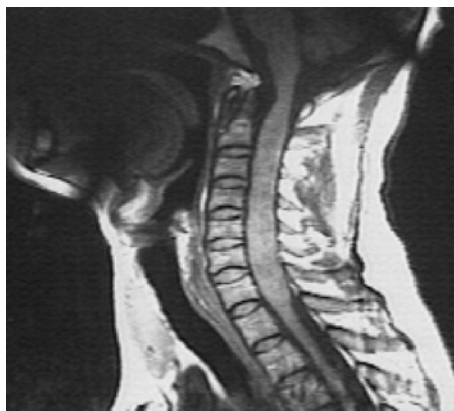
Chez l'adulte, la médiane de survie pour les astrocytomes de grade II à partir du diagnostic se situe entre 5 et 10 ans. Approximativement, 50 % des astrocytomes de bas grade de l'adulte se transforment en haut grade lors de la récurrence.

■ Épendymomes (fig. 5.7)

Les facteurs pronostiques dominants sont l'âge et le grade. En effet, les épendymomes de grade faible de l'enfant ou du jeune adulte sont guéris par asso-

ciation radiochirurgicale dans 80 % des cas, alors que les épendymoblastomes ont un pronostic beaucoup plus mauvais (15 %) et sont traités aujourd'hui comme les médulloblastomes.

► **Fig. 5.7.** IRM sagittale montrant une tumeur de la moelle cervicale correspondant à un épendymome. ►



► Oligodendrogliomes

Ce sont des tumeurs d'évolution lente, capables de récidiver tardivement et dont les résultats ne peuvent être évalués qu'avec au moins 10 ans de recul. Ainsi, l'association radiochirurgicale contrôle 80 % des tumeurs à 5 ans, mais seulement 30 % à 10 ans. Ces tumeurs témoignent d'une chimiosensibilité nette, en particulier pour les formes de haut grade, pour lesquelles la chimiothérapie associant procarbazine, CCNU et vincristine (PCV) a montré des taux de réponses élevées pour les tumeurs récidivantes. Des essais sont en cours pour tester l'efficacité de cette chimiothérapie en adjuvant. Au sein de ces tumeurs, il semble que l'on puisse différencier plusieurs sous-types de population plus ou moins sensibles à la chimiothérapie, en fonction de la présence ou non d'une délétion chromosomique. Ainsi, il apparaît que la présence d'une délétion du chromosome 1p et du chromosome 19q est un facteur indépendant de bon pronostic et de chimiosensibilité.

► Médulloblastome

La chirurgie initiale, parfois impossible, est systématiquement complétée par une chimiothérapie par voie générale et une irradiation, classiquement craniospinale. Une telle association permet d'obtenir plus de deux tiers de guérisons à 5 ans dans les formes de l'enfant. Cependant, le pronostic dépend de l'âge de l'enfant, de la qualité de l'exérèse chirurgicale et de la présence ou non de cellules tumorales dans le LCR. De nombreux essais sont en cours afin de déterminer les meilleures modalités de traitement (diminution de la dose de radiothérapie, détermination de la chimiothérapie à administrer, dans quel cas...).

► Tumeurs pinéales et germinomes suprasellaires

Les dysgerminomes purs sont très radiosensibles et hautement curables par radiothérapie seule. Cependant, il existe toutes les variétés dysembryoplasiques, y compris celles sécrétant des marqueurs spécifiques comme l' α -foetoprotéine ou la β -HCG. Le dosage des marqueurs est indispensable devant toute tumeur médiane pinéale ou sus-sellaire, dans le sang et dans le LCR. Les protocoles thérapeutiques actuels associent, après biopsie stéréotaxique, chimiothérapie et

irradiation. La chirurgie est réservée aux éventuels résidus tumoraux évolutifs après traitement.

► Adénomes hypophysaires

Les adénomes hypophysaires sont des tumeurs bénignes. Cependant, si les adénomes sécrétants, de ce fait souvent de diagnostic précoce, peuvent être traités par chirurgie seule ou moyens médicamenteux exclusifs, les adénomes non sécrétants sont le plus souvent diagnostiqués au stade de macro-adénome responsable d'un syndrome compressif. Ils sont alors fréquemment étendus à la région supra-sellaire, leur exérèse devenant difficile et souvent incomplète. L'irradiation postopératoire est alors la règle, permettant plus de 80 % de contrôle définitif avec cependant un risque de panhypopituitarisme (30 à 50 % des cas).

► Craniopharyngiomes

L'extension haute habituelle des craniopharyngiomes rend la chirurgie complète aléatoire, en particulier pour ce qui est de la composante kystique parfois très volumineuse de ces tumeurs. La meilleure attitude est certainement la chirurgie non radicale avec irradiation postopératoire (80 % de contrôle avec survie à 5 ans de plus de 90 %).

► Gliomes des voies optiques

L'irradiation techniquement sophistiquée des gliomes des voies optiques (nerfs et chiasma) permet la restauration visuelle et le contrôle définitif chez 75 % à 100 % des patients.

► Méningiomes

Habituellement d'indication chirurgicale exclusive, les méningiomes peuvent bénéficier d'une irradiation postopératoire en particulier dans les localisations non corticales (base, sphénoïde). En effet, au niveau de la base du crâne, l'exérèse est rarement totale, et on estime à 50 % le taux de rechute après chirurgie seule des méningiomes de la base du crâne. Une radiothérapie postopératoire dans ce cas diminue de moitié ce taux de récurrence.

► Tumeurs médullaires

La chirurgie va de la biopsie simple à l'exérèse, le plus souvent subtotale, de la lésion, en fonction de l'existence ou non de plans de clivage. De nombreuses tumeurs sont infiltrantes et ne peuvent être enlevées en totalité.

La radiothérapie doit être prudente du fait de la tolérance réputée médiocre de la moelle à l'irradiation. Elle est le plus souvent effectuée en postopératoire sur un volume réduit à la tumeur avec une marge de sécurité et à des niveaux de dose qui ne doivent pas dépasser 50 Gy sur de grands volumes.

La chimiothérapie n'a pas de place déterminée dans le traitement des tumeurs médullaires.

CONCLUSION

La neuro-oncologie mérite encore de multiples efforts diagnostiques et thérapeutiques, justifiant le grand nombre d'essais en cours portant sur la place de

la chimiothérapie, des radiosensibilisants, des faisceaux de particules lourdes, de la curiethérapie interstitielle, de l'irradiation en conditions stéréotaxiques, entre autres.

Points clés

- Les tumeurs cérébrales représentent 5 % de l'ensemble des cancers. Il existe deux pics de fréquence, l'enfance et chez l'adulte la tranche 50-70 ans.
- Chez l'adulte, les astrocytomes sont les tumeurs les plus fréquentes, alors que chez l'enfant le médulloblastome, l'épendymome et l'astrocytome de bas grade dominant.
- Outre l'examen clinique attentif, les examens complémentaires majeurs sont la TDM et surtout l'IRM.
- Le diagnostic histologique est apporté par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, ou d'une biopsie réalisée en condition stéréotaxique.
- Le traitement associe le plus fréquemment la chirurgie à la radiothérapie, ou la radiothérapie exclusive lorsque la chirurgie est impossible.
- La place de la chimiothérapie, surtout en adjuvant, n'est pas encore établie et fait l'objet de nombreux essais cliniques.

N. DALY-SCHVEITZER

- ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE
- CANCERS DU COL UTÉRIN
- CANCERS DU VAGIN
- CANCERS DE LA VULVE
- CANCERS DE L'ENDOMÈTRE
- SARCOMES DE L'UTÉRUS
- TUMEURS DE L'OVAIRE

La plupart des cancers gynécologiques sont curables par l'utilisation harmonieuse des traitements à visée locorégionale que sont la chirurgie et la radiothérapie, dans certains cas renforcées par la chimiothérapie.

■ ÉPIDÉMIOLOGIE GÉNÉRALE

Jusqu'à la puberté, les cancers gynécologiques sont exceptionnels et restent rares dans les premières années de la vie génitale. Les lymphomes malins sont les cancers gynécologiques les plus fréquents jusqu'à 25 ans, les tumeurs ovariennes non épithéliales représentant le cinquième cancer le plus fréquent dans ce groupe d'âge. Ensuite, l'incidence augmente nettement, le cancer utérin, essentiellement cervical, occupant la première place en fréquence à partir de 30 ans, concernant environ 10 femmes sur 100 000. Après la période de fertilité, l'incidence des cancers de l'endomètre et de l'ovaire augmente rapidement.

Le développement des techniques de diagnostic précoce pour les cancers du col utérin explique que, si cette affection était responsable du plus important nombre de décès par cancer gynécologique en 1930, ces chiffres ont diminué des deux tiers aujourd'hui et sont devenus proches de ceux liés au cancer de l'ovaire, dont la fréquence est bien moindre mais pour lequel aucune démarche de diagnostic précoce n'est encore possible.

Dans le même temps, l'amélioration des moyens thérapeutiques, en particulier radiothérapiques et chimiothérapiques, a permis d'augmenter le taux de guérison pour un stade évolutif donné tout en diminuant le poids des effets secondaires des traitements.

Il existe huit types différents de cancers gynécologiques qui présentent certaines similitudes diagnostiques et thérapeutiques mais dont les différences ne permettent pas de les envisager sans les distinguer clairement.

■ CANCERS DU COL UTÉRIN¹

Le cancer du col utérin est le quatrième cancer en fréquence chez la femme après le cancer mammaire, rectocolique et endométrial. Son incidence a diminué ces dernières années grâce à la systématisation des frottis cervicovaginaux ayant permis le dépistage et le traitement des états précancéreux (tableau 6.I).

1. Item n° 147. Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin.

Tableau 6.I. Rythme chronologique de réalisation de la surveillance cytologique cervicovaginale de principe

Population	Fréquence
> 18 ans ou quel que soit l'âge si activité sexuelle	Frottis initial de référence
Risque élevé : rapports sexuels précoces, partenaires multiples	Annuel
Risque faible : rapports sexuels tardifs, partenaire unique	Après deux frottis successifs normaux, vérification cytologique tous les 3 à 5 ans
Après hystérectomie et ovariectomie bilatérale	Frottis vaginal tous les 3 à 5 ans
Après hystérectomie pour cancer du col	Tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois
En postménopause, vie sexuelle active	Tous les ans
En postménopause, pas de vie sexuelle	Tous les deux ans

Épidémiologie

Il existe plusieurs formes histologiques de cancers du col utérin (tableau 6.II), le carcinome épidermoïde représentant plus de 80 % des tumeurs invasives. L'essentiel des données épidémiologiques suivantes concerne cette forme pathologique dominante. L'incidence du cancer du col de l'utérus est inversement fonction du niveau socio-économique de la population, avec un rapport de l'ordre de 3 entre les niveaux extrêmes.

Le risque de cancer cervical augmente avec la précocité des premiers rapports sexuels, avec le nombre de partenaires différents, en particulier avant 20 ans.

Tableau 6.II. Formes histologiques des cancers du col utérin

Carcinome épidermoïde	75-85 %
Kératinisant à grandes cellules	22 %
Non kératinisant à grandes cellules	57 %
Non kératinisant à petites cellules	6 %
Adénocarcinome	10-15 %
Endocervical	
Endométrioïde	
À cellules claires	
Carcinome mixte, carcinome adénosquameux	2-5 %
Carcinomes neuro-endocrines	< 1 %
Tumeur carcinoïde	
Carcinome à petites cellules	

Le cancer du col utérin est souvent associé à des antécédents de maladies sexuellement transmissibles (MST) y compris la blennorragie, la syphilis, l'herpès simplex, les infections à *Trichomonas* ou à *Chlamydiae*. Les antécédents de condylomes génitaux augmentent le risque de cancer du col utérin d'un facteur 3. Les habitudes sexuelles du partenaire influencent également le risque de cancer du col. Un homme à « haut risque » pouvant être caractérisé par des

antécédents de maladie vénérienne, de rapports sexuels antérieurs avec une femme ayant présenté un cancer du col, un niveau socio-économique bas et de multiples partenaires sexuels.

■ **Étiologie, histoire naturelle**

Les carcinomes épidermoïdes du col utérin naissent au niveau de la zone de jonction entre les muqueuses endo- et exocervicales. La première est faite de cellules glandulaires cylindriques produisant du mucus, la seconde est de type malpighien riche en glycogène. Au cours de la vie génitale, la zone de jonction est de moins en moins extériorisée et est progressivement remplacée dans sa topographie cervicale antérieure par une métaplasie épidermoïde. Il s'agit de la zone cellulièrement active de l'épithélium cervicovaginal à partir de laquelle se fait le remplacement permanent des éléments cellulaires desquamés.

Il est donc logique que les cancers cervicaux se développent initialement à ce niveau où les divisions cellulaires favorisent les effets carcinogénétiques éventuels d'un certain nombre de virus :

- *herpes virus* de type 2, très fréquent, en corrélation avec la survenue d'un épithélioma du col utérin mais sans aucune relation démontrée de cause à effet ;
- *papillomavirus* humains, jouant un rôle probablement déterminant dans la carcinogenèse cervicale. Plus de 45 types ont été caractérisés par leur séquence d'ADN. Tous les degrés de néoplasies intraépithéliales et de cancers invasifs ont été associés avec des infections à papillomavirus. Les types 6 et 11 sont habituellement retrouvés dans les condylomes acuminés bénins, les dysplasies de faible grade. Les types 16, 18, 31, 33, 35 et 39 sont associés avec les dysplasies de haut grade et les carcinomes, tout ou partie de l'ADN viral ayant été retrouvé dans le génome des cellules tumorales.

Dans la grande majorité des cas, l'épithélioma invasif est précédé d'une dysplasie sévère ou d'un épithélioma *in situ* (appelé aujourd'hui CIN pour *Cervical Intraepithelial Neoplasia*) apparu parfois plusieurs années auparavant. Une fois la membrane basale franchie, la profondeur d'invasion va déterminer le risque d'envahissement ganglionnaire. Quasi nul pour les lésions micro-invasives (invasion < 3 mm), il devient significatif au-delà de 5 mm. Il est ensuite étroitement lié au volume tumoral (tableau 6.III).

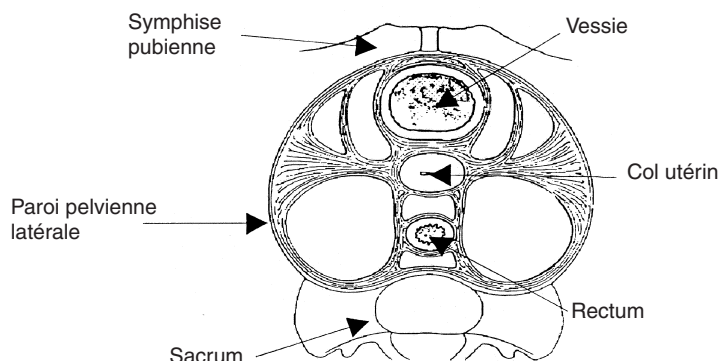
Les premiers relais ganglionnaires concernés sont les ganglions obturateurs (groupe moyen de la chaîne iliaque externe), les ganglions iliaques externes et hypogastriques. L'extension peut se faire ensuite vers les groupes ganglionnaires iliaques primitifs et lombo-aortiques.

Tableau 6.III. Influence de la taille tumorale sur le taux d'envahissement ganglionnaire pelvien (d'après Kurohara, 1971)

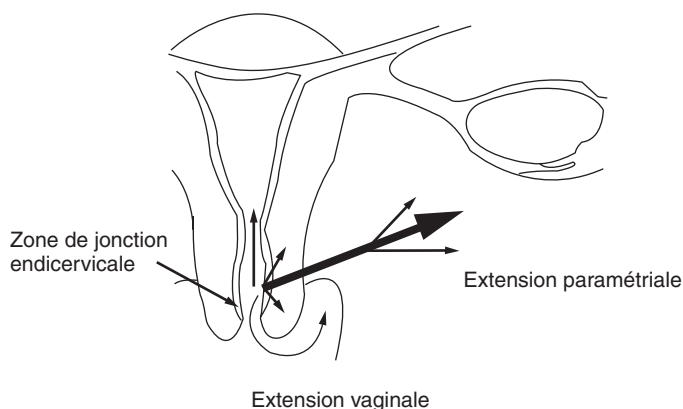
Taille tumorale cervicale	Taux d'envahissement ganglionnaire pelvien
< 1 cm	4 %
2-3 cm	16 %
4 cm	21 %

La lésion va par ailleurs se développer localement, envahissant de proche en proche au-delà du massif cervical (stade I), le vagin, les culs-de-sac vaginaux puis jusqu'au tiers inférieur (stades IIA, IIIA) et les régions latéropelviennes (paramètres) situées de part et d'autre du col utérin, jusqu'à fixation à la paroi pelvienne (stades IIB puis IIIB) (fig. 6.1 et 6.2).

► **Fig. 6.1.** Coupe transversale schématique du pelvis féminin.►



► **Fig. 6.2.** Schéma d'extension de contiguïté des carcinomes du col utérin.►



Enfin, pour les tumeurs très évoluées, il ne faut pas mésestimer le risque d'extension aux organes de proximité : vessie et rectum (stade IVA). Le risque de dissémination métastatique est essentiellement le fait des grosses tumeurs, les sites d'envahissement les plus fréquents étant le poumon, le foie et le squelette.

► **Diagnostic : signes d'appel**

► **Formes de début**

La fréquence des lésions précancéreuses du col utérin a augmenté de façon considérable ces dernières années. Leur dénomination a changé dans le temps puisqu'on les a appelées successivement dysplasies, néoplasies intraépithéliales et, aujourd'hui, lésions de bas grade ou de haut grade.

Les formes liminaires ou précoces de cancer du col utérin sont peu symptomatiques et sont donc essentiellement mises en évidence lors d'une manœuvre de diagnostic précoce systématique telle que les frottis cervicovaginaux.

La constatation d'une cytologie cervicovaginale anormale, pendant que l'examen gynécologique ne montre aucune lésion particulière pouvant faire procéder d'emblée à une biopsie, doit conduire impérativement à la réalisation d'une coloscopie. Celle-ci doit avoir pour objectif principal de visualiser clairement la

zone de jonction ce qui peut s'avérer difficile. Des colorations comme le lugol ou l'acide acétique permettent de visualiser des zones anormales (iodophobes avec le lugol, blanchâtres avec l'acide acétique) sur lesquelles des biopsies dirigées seront alors pratiquées.

Dans le cas où un carcinome *in situ* (carcinome intraépithélial, CIN) est évoqué à la lecture anatomopathologique des prélèvements biopsiques, il faut se rappeler que sa définition est négative, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un épithélioma qui ne franchit pas la membrane basale. De ce fait, il faut pouvoir disposer de l'ensemble de cette membrane, ce qui oblige à la réalisation d'une conisation diagnostique.

La conisation diagnostique peut être nécessaire quand la colposcopie n'a pu examiner correctement la zone de jonction.

► Formes invasives

Dans les stades invasifs de début, ce sont les métrorragies provoquées qui constituent le symptôme le plus fréquent. Elles justifient à elles seules un examen gynécologique.

La symptomatologie clinique peut s'enrichir lorsqu'il s'agit d'une tumeur localement évoluée : métrorragies spontanées abondantes, leucorrhées fétides, douleurs pelviennes, difficultés fonctionnelles vésicales et/ou rectales, voire névralgie crurale ou sciatique, lymphoedème d'un membre inférieur, signant alors une extension latéropelvienne importante.

► Évaluation préthérapeutique

Les états précancéreux, carcinomes *in situ* ou micro-invasifs, sont traités et guéris par des traitements locaux (destruction au laser, conisation, colpohystérectomie simple) et ne nécessitent pas d'examen complémentaire particulier en dehors d'un bilan colposcopique précis.

Les formes invasives demandent une évaluation plus complète. L'examen clinique, idéalement effectué sous anesthésie générale, permet une bonne appréciation du stade clinique qui apporte l'essentiel des éléments de la décision thérapeutique et du pronostic. Les examens complémentaires à l'examen clinique peuvent être multiples même si leur contribution est généralement moins décisive que l'examen clinique lui-même :

- lymphographie pédieuse bilatérale à la recherche d'un envahissement ganglionnaire macroscopique (lacune au sein d'un ganglion, visible sur les clichés tardifs d'opacification ganglionnaire, non traversée par les canalicules visualisés sur les clichés précoces), essentiellement au niveau des chaînes iliaques externes, iliaques primitives, plus rarement lombo-aortiques ; cet examen invasif, de réalisation délicate, est aujourd'hui le plus souvent remplacé par la tomodensitométrie ;
- urographie intraveineuse pour authentifier un éventuel retentissement de la lésion sur les voies urinaires : dilatation urétéropyélocalicielle ou rein muet en relation avec une compression urétérale pelvienne, ou modification du trajet urétéral en regard d'une adénomégalie ;
- radiographie thoracique ;
- examen tomodensitométrique, qui ne permet de déceler que l'augmentation de volume d'un ganglion, sans analyse fine de sa structure, pouvant nécessiter une biopsie dirigée à l'aiguille. La tomodensitométrie est de peu d'intérêt dans l'évaluation du volume de la tumeur primitive car elle détecte peu ou mal les envahissements paramétriaux ;

- IRM, plus performante que la tomodensitométrie pour évaluer l’extension pelvienne, faisant progressivement la preuve de son caractère indispensable dans l’évaluation préthérapeutique des cancers du col.

D’autres examens seront demandés en fonction du contexte clinique comme la cystoscopie et/ou la rectoscopie.

Au terme de cette démarche diagnostique, il est possible de classer le syndrome tumoral selon la classification internationale. Cette classification est purement clinique, sauf pour les stades IVa à extension vésicale ou rectale (tableau 6.IV et fig. 6.3). En particulier, l’extension ganglionnaire, radiologique ou pathologique, ne modifie pas le stade, tout en influençant fortement le choix thérapeutique et le pronostic.

Tableau 6.IV. Classification clinique des cancers du col utérin (FIGO, 1994)

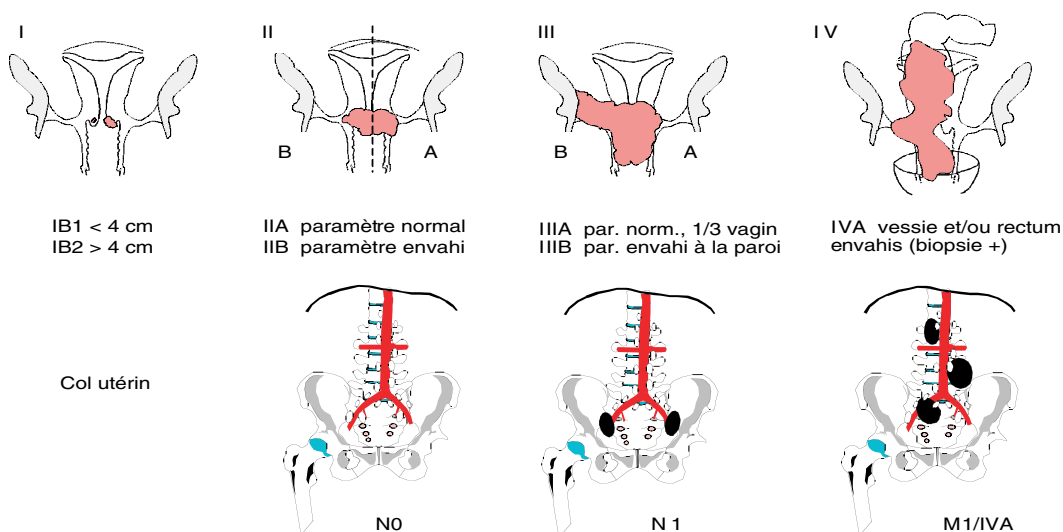
Stade	Description
I	Carcinome limité au col utérin
IA	Carcinome identifiable uniquement à l’examen histologique
IA1	Carcinome micro-invasif < 3 mm en profondeur et < 7 mm en étendue
IA2	Carcinome micro-invasif > 3 mm et < 5 mm en profondeur et < 7 mm en étendue
IB	Carcinome invasif limité au col, cliniquement perceptible ou préclinique > à IA2
IB1	Lésion < 4 cm
IB2	Lésion > 4 cm
II	Carcinome étendu au-delà du col mais restant à distance de la paroi pelvienne et du tiers inférieur du vagin
IIA	Pas d’envahissement paramétrial clinique
IIB	Extension clinique au paramètre
III	Carcinome étendu à la paroi pelvienne et/ou au tiers inférieur du vagin. La présence d’une hydronéphrose ou d’un rein muet fait classer III toute tumeur quelle que soit sa taille
IIIA	Extension au tiers inférieur vaginal
IIIB	Extension au(x) paramètre(s) jusqu’à la paroi pelvienne
IV	Carcinome étendu à la vessie ou au rectum ou sorti des limites du pelvis
IVA	Extension clinique à la muqueuse de la vessie ou du rectum
IVB	Extension métastatique au-delà du pelvis

Modalités thérapeutiques

Chirurgie

Il existe un grand nombre de techniques chirurgicales opposables aux cancers du col utérin, allant de la conisation pour les formes non invasives à l’hystérectomie élargie avec lymphadénectomie pour les tumeurs invasives. Pour ce qui est de l’hystérectomie, il en a été décrit plusieurs types selon l’ampleur de la dissection et de l’exérèse latéropelvienne paramétriale. Dans tous les cas, compte tenu de la lymphophilie des cancers cervicaux, une chirurgie paramétriale est indispensable, éliminant tout geste à type d’hystérectomie extrafas-

► **Fig. 6.3.** Représentation schématique de la classification clinique des carcinomes du col utérin. ►



ciale simple. Il s'agit donc toujours d'une colpohystérectomie emportant l'utérus, une collerette vaginale plus ou moins large et l'espace lymphovasculaire péricervical.

La chirurgie est destinée essentiellement à traiter la maladie centropelvienne utérine et immédiatement para-utérine, tout en permettant le diagnostic microscopique d'envahissement ganglionnaire par lymphadénectomie d'étendue variable, du simple évidement sous-veineux iliaque externe bilatéral au grand évidement pelvien et lombo-aortique.

Plus récemment, des techniques de prélèvement ganglionnaire percoelioscopique, préalables au traitement proprement dit, ont été développées afin de mieux définir l'extension tumorale ganglionnaire sans pour autant réaliser une laparotomie, éventuellement pénalisante pour la suite du traitement.

Dans les formes évoluées avec extension vésicale et/ou rectale (stade IVa), des techniques d'exentération pelvienne ou totale peuvent être proposées.

► Radiothérapie externe

Elle est destinée à traiter l'ensemble de l'excavation pelvienne, c'est-à-dire, à la fois la tumeur cervicale, une partie ou la totalité du vagin, en fonction de l'extension basse, et les régions latéropelviennes (paramètres et aires ganglionnaires iliaques).

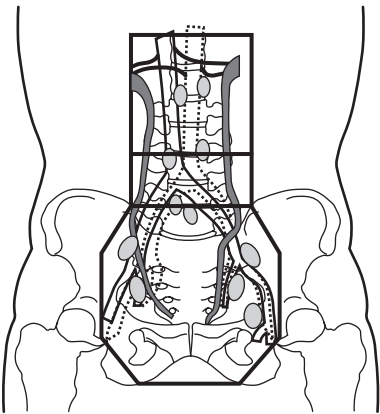
Le champ d'irradiation peut éventuellement être étendu aux aires ganglionnaires lombo-aortiques en fonction de la situation clinique. La dose à délivrer varie de 20 à 50 Gy en fonction du volume tumoral et donc du risque d'envahissement ganglionnaire qui lui est corrélé, et en fonction de la stratégie thérapeutique choisie (association radiochirurgicale ou radiothérapie exclusive) (fig. 6.4). L'irradiation est délivrée dans tous les cas au moyen de faisceaux de photons de haute énergie idéalement supérieurs à 15 MeV.

► Curiethérapie

Il s'agit le plus souvent d'un traitement endocavitaire (plésiocuriethérapie). Le matériel radioactif est mis en place au niveau de la cavité utérine, endocervicale

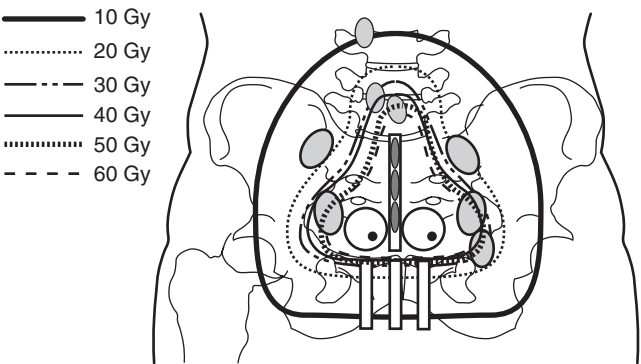
et dans les culs-de-sac vaginaux, de façon à englober le volume tumoral cervical dans l'isodose de référence choisie. Son objectif est de délivrer une très forte dose d'irradiation au niveau du col et la dose la plus faible possible aux organes sensibles de proximité (vessie et rectum), du fait de la décroissance rapide de la dose autour du système, caractéristique de la curiethérapie (fig. 6.5).

► **Fig. 6.4.** Volumes d'irradiation transcutanée pelviens et lombo-aortiques lors du traitement des cancers du col utérin. ►



Elle n'est destinée qu'au traitement de la maladie centropelvienne et est donc généralement associée à une radiothérapie externe préalable, à titre de complément de dose. Certains traitements curiethérapiques peuvent être effectués par voie périnéale ou transvaginale selon une technique interstitielle, pour traiter les régions paramétriales. Ces surimpressions sont plus classiquement effectuées au moyen de champs réduits par radiothérapie externe.

► **Fig. 6.5.** Curiethérapie utérovaginale : distribution des doses. ►



► Chimiothérapie

Essentiellement à base de sels de platine, elle est encore en cours d'évaluation dans des études contrôlées, soit à titre adjuvant (préventif du risque métastatique), soit per-radiothérapique pour augmenter les effets de l'irradiation.

► **Principes de traitement des formes non invasives**

Les épithéliomas *in situ* du col utérin sont généralement traités par des méthodes locales, typiquement chirurgicales.

La conisation est le geste de référence permettant l'ablation de la totalité de la zone de jonction avec des marges de sécurité de plusieurs centimètres. Seule la lecture en coupes multiples de la pièce pourra confirmer qu'il s'agit bien en tout point d'une néoplasie intraépithéliale, la conisation devenant alors le seul traitement.

S'il s'agit, en fait, d'une forme micro-invasive (jusqu'à 5 mm de profondeur), une hystérectomie simple est habituellement proposée en complément. L'hystérectomie peut par ailleurs être préférée à la conisation dans les formes intraépithéliales vraies quand le souci de grossesse ultérieure n'est plus de mise.

À l'opposé, pour des patientes très jeunes (moins de 30 ans) dont l'avenir gravidique est une préoccupation importante, il peut être proposé des gestes *a minima* (électroréssection, vaporisation laser CO₂) dont la réalisation suppose une grande maîtrise technique, une évaluation et une surveillance colposcopique parfaite.

► **Schéma d'indications thérapeutiques pour les formes invasives** (tableau 6.V)

Dans les formes localement évoluées (IIB, III et IV), la plupart des équipes proposent un traitement radiothérapique exclusif, le volume tumoral et le risque potentiel ou avéré d'envahissement ganglionnaire contre-indiquant tout geste chirurgical. Ce traitement comporte idéalement un premier temps d'irradiation externe, une curiethérapie utérovaginale sur volume réduit et une éventuelle surimpression latéropelvienne complémentaire par radiothérapie externe en fonction de la présentation clinique initiale.

La dose nécessaire au contrôle tumoral est de 60 à 70 Gy pour la maladie macroscopique, 50 Gy pour les lésions infracliniques, chaque fois à raison de cinq séances hebdomadaires de 2 Gy chacune.

Dans les formes de début (I, IIa), les indications peuvent être radiothérapiques exclusives, selon un schéma voisin du précédent aux doses respectives de radiothérapie externe et de curiethérapie près, ou associatives radiochirurgicales. Les résultats sont équivalents en terme de contrôle tumoral pour les stades I, régulièrement meilleurs pour la radiothérapie dans les stades II. Le choix entre l'attitude radiothérapique exclusive et radiochirurgicale dépend de nombreux facteurs :

- la notion d'une extension ganglionnaire macroscopique est en faveur d'un traitement non chirurgical ;
- une anatomie cervicovaginale peu favorable à un arrangement géométrique optimal des sources de curiethérapie constitue une indication chirurgicale associée à l'irradiation externe ;
- l'existence d'une pathologie associée (kyste annexiel, fibrome utérin, par exemple) fait introduire la chirurgie dans le traitement ;
- l'âge de la patiente inférieur à 45 ans est un élément plaidant en faveur d'une hystérectomie pour éviter de laisser en place un tractus génital susceptible de complications très tardives chez des patientes à longue espérance de vie (cancer corporéal, sténose rétionnelle endo-utérine, par exemple). Il faut préciser que dans tous les cas l'hystérectomie ne remplace que la curiethérapie et ne dispense pas de l'irradiation externe.

Plus récemment, le développement de techniques d'évidement ganglionnaire iliaque par coelioscopie a ouvert le champ d'une prise en charge chirurgicale exclusive en cas de N⁻ pour des formes invasives limitées au col, évitant notamment chez les femmes jeunes toute irradiation pelvienne.

Tableau 6.V. Schéma d'indications thérapeutiques des cancers du col utérin*

Stade	Association radiochirurgicale	RT exclusive	Survie 5 ans
I	CRT + CHIR	RTE + CRT	85-95 %
IIA	CRT + CHIR	RTE + CRT	65-85 %
IIB	RTE ± CRT + CHIR	RTE + CRT	50-70 %
III		RTE ± CRT	35-55 %
IV		RTE	20 %

*CHIR : chirurgie, RTE : radiothérapie externe, CRT : curiethérapie.

► **Effets secondaires, complications**

Le traitement d'un cancer invasif est fréquemment à l'origine d'une castration (chirurgicale ou radiothérapique) qui nécessite d'être compensée chez les femmes jeunes par un traitement hormonal substitutif, ce cancer n'étant pas hormonodépendant.

Par ailleurs, un certain nombre de séquelles ou de complications peuvent troubler la période post-thérapeutique :

- complications urinaires, surtout fréquentes quand une chirurgie a été réalisée, sous la forme de dysfonctionnement urétérovésical (atonie urétérale, dilatation, pyélonéphrite), beaucoup plus rarement sous la forme d'une fistule urétérovaginale ou vésicovaginale (< 3 %) justifiant une réintervention ;
- complications digestives, essentiellement après traitement radiothérapique exclusif, soit rectales (rectite hémorragique le plus souvent transitoire trois à neuf mois après le traitement, ou plus grave pouvant aller jusqu'à la fistule rectovaginale, < 2 %, exceptionnelle après un traitement correct), soit iléales à type d'iléite occlusive et/ou perforative.

Cette dernière complication, de loin la plus grave, voit son incidence augmenter quand l'irradiation fait suite à une laparotomie quelle qu'en soit la raison : de l'ordre de 2 % après irradiation exclusive, elle atteint 10 % après une laparotomie et dépasse 30 % quand la patiente présente dans ses antécédents deux laparotomies ou plus. L'iléite chronique entraîne des épisodes occlusifs à répétition, parfois spontanément résolutifs mais pouvant conduire à une intervention chirurgicale libératoire inévitable avec le risque de résection iléale étendue et de la création de nouvelles réactions péritonéales fibreuses pouvant aggraver le dysfonctionnement de l'intestin restant.

Points clés

- Les carcinomes épidermoïdes du col utérin sont précédés par une longue période d'état prénéoplasique dont le diagnostic précoce par la cytologie cervicovaginale complétée de la colposcopie a permis de réduire de façon importante la fréquence des formes invasives tout au moins dans les pays développés.
- Le rôle carcinogénétique des infections à papillomavirus est aujourd'hui démontré.
- Pour les formes de début, le traitement doit être définitif tout en tenant compte de l'avenir obstétrical éventuel de la patiente et de la qualité probable de son suivi ultérieur.
- Les formes invasives sont évaluées par l'examen clinique, notamment sous anesthésie générale, l'imagerie et en particulier l'IRM, la chirurgie – aujourd'hui sous sa forme de coelochirurgie d'inventaire ganglionnaire.
- Le traitement des formes invasives fait appel en fonction du stade à la chirurgie, à la radiothérapie ou à une combinaison des deux. Parmi les techniques radiothérapiques, la curiethérapie endocavitaire tient une place majeure.
- La chimiothérapie reste une thérapeutique complémentaire en évaluation.

CANCERS DU VAGIN

Affection rare, le cancer du vagin survient dans un contexte épidémiologique particulier : âge élevé, antécédents de port de pessaire ou d'hystérectomie.

Il existe une forme particulière, exceptionnelle, représentée par les adénocarcinomes primitifs apparaissant chez la petite fille ou l'adolescente, liée à l'effet cancérigène du diéthylstilbestrol (*Distilbène*) reçu par l'enfant pendant sa vie intra-utérine.

Le cancer du vagin dans sa forme commune est un carcinome épidermoïde. Il existe des formes dysplasiques qui sont des états précancéreux. L'extension se fait vers les régions vaginales contiguës au site d'implantation initial et, au-delà du vagin, vers le tissu cellulaire latéropelvien (tableau 6.VI). Les premiers relais ganglionnaires intéressés sont les ganglions iliaques externes pour les tumeurs du tiers supérieur, les ganglions inguinaux pour les lésions bas situées.

Tableau 6.VI. Classification TNM des carcinomes primitifs du vagin

Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur localisée au vagin
T2	Tumeur envahissant les régions latérovaginales sans atteindre le paramètre
T3	Tumeur étendue à la paroi pelvienne
T4	Envahissement vésical, rectal ou au-delà du pelvis

Les mêmes circonstances épidémiologiques virodépendantes que pour les cancers du col utérin peuvent être retrouvées dans les cancers vaginaux épidermoïdes, à savoir des inclusions intracellulaires virales de type papillomavirus.

► **Diagnostic clinique**

Ce sont les métrorragies qui constituent le symptôme essentiel, mais dans près de la moitié des cas, la tumeur vaginale est découverte lors d'un examen gynécologique de routine. Deux tiers des cancers vaginaux sont situés dans le tiers supérieur et plus particulièrement au niveau de la face postérieure.

L'examen clinique sous anesthésie générale permet d'évaluer l'extension pelvienne des lésions. Il ne faut pas omettre la palpation des aires ganglionnaires inguinales, en particulier pour les formes tumorales basses. La colposcopie n'est intéressante que pour le diagnostic et la définition des formes de début en permettant des biopsies dirigées sur des lésions cliniques non caractéristiques.

L'urographie intraveineuse, la lymphographie et l'IRM comme dans les affections cervicales, sont particulièrement utiles dans le bilan des lésions du tiers supérieur du vagin.

► **Traitements**

► **Chirurgie**

C'est une colpectomie ou colpohystérectomie avec prélèvement ganglionnaire. La colpectomie totale, bien que techniquement réalisable, est un geste lourd qui n'est qu'exceptionnellement effectué.

Dans les formes de début, intraépithéliales, la vaporisation muqueuse au laser CO₂ au décours d'une colposcopie aidée de colorations est le traitement de choix.

► **Radiothérapie externe**

Le volume irradié inclut la quasi-totalité de l'excavation pelvienne, l'ensemble de la muqueuse vaginale jusqu'à la vulve et éventuellement les creux inguinaux pour les lésions basses. Elle délivre une dose prophylactique de 45 à 50 Gy en quatre à cinq semaines à l'ensemble du volume.

► **Curiethérapie**

Effectuée à l'aide d'applicateurs endocavitaires ou de moules personnalisés, elle amène un complément de dose après irradiation externe de l'ordre de 20 à 25 Gy à la tumeur. Les lésions limitées et superficielles peuvent faire l'objet d'un traitement curiethérapique exclusif. La réalisation de la curiethérapie des lésions vaginales est techniquement délicate compte tenu de la faible épaisseur des cloisons rectovaginale et urétrovésicovaginale. Le risque de complications trophiques, pouvant aller jusqu'à l'apparition d'une fistule, doit être limité par une technique et une dosimétrie de grande qualité.

Les lésions avec extension paravaginale peuvent faire l'objet d'une curiethérapie mixte, endocavitaire et interstitielle.

► **Chimiothérapie**

La chimiothérapie est le plus souvent utilisée aujourd'hui comme adjuvant du traitement par irradiation et peut être réalisée de façon simultanée. Elle fait essentiellement appel aux sels de platine habituellement associés au 5-fluoro-uracile (5-FU).

► **Indications thérapeutiques**

Association radiochirurgicale ou radiothérapie exclusive pour les lésions du tiers supérieur par assimilation au traitement des cancers du col utérin.

Radiothérapie seule (avec curiethérapie) pour les autres lésions. Certaines lésions débutantes peuvent être traitées par curiethérapie exclusive si le risque ganglionnaire ne justifie pas d'irradiation prophylactique.

■ **Formes particulières**

Les adénocarcinomes vaginaux primitifs de la petite fille ou de l'adolescente sont des formes à cellules claires liées habituellement à la prise de diéthylstilbestrol par la mère au cours de la grossesse. Leur traitement doit prendre en compte chaque fois que possible l'avenir anatomique et fonctionnel du tractus génital, par une association de chirurgie et de radiothérapie visant à éviter les effets secondaires les plus importants de chaque méthode.

Quant aux rhabdomyosarcomes de la petite fille, habituellement de moins de 5 ans, leur aspect macroscopique les a fait dénommer sarcomes botryoïdes, c'est-à-dire en grappe de raisin. Dans ces formes, la chimiothérapie est très efficace, la radiothérapie venant en complément local, souvent sous forme de curiethérapie pour limiter la dose au tractus génital et aux ovaires, ces derniers étant préalablement éloignés par transposition chirurgicale.

■ **CANCERS DE LA VULVE**

Le cancer de la vulve est un cancer de la femme âgée. Il peut exister une association à des lésions cervicales et/ou vaginales, suggérant le rôle potentiel de virus oncogènes comme dans le cancer du col.

Il s'agit le plus souvent de carcinomes épidermoïdes, précédés ou non de la découverte d'une néoplasie intraépithéliale parfois multifocale. Lorsqu'il évolue, le cancer vulvaire s'étend aux organes de voisinage : périnée, urètre, canal anal. Le drainage lymphatique varie suivant la topographie de la lésion : dans la région antérieure, paraclitoridienne, il est à la fois inguinal et iliaque, partout ailleurs, il est inguinal préférentiel. La fréquence de cet envahissement est bien corrélée à la profondeur d'invasion et à la taille tumorale. La classification TNM est présentée dans le tableau 6.VII.

Tableau 6.VII. Classification TNM des tumeurs vulvaires

T1	Tumeur vulvaire < 2 cm
T2	Tumeur vulvaire > 2 cm
T3	Tumeur envahissant l'urètre, le vagin, le périnée ou l'anus
T4	Tumeur envahissant la vessie, la muqueuse rectale ou fixée au cadre osseux

■ **Épidémiologie**

Les carcinomes vulvaires sont des maladies peu fréquentes ne représentant que 5 % de l'ensemble des cancers gynécologiques. Classiquement, ils ne concernent que les femmes largement ménopausées, bien que les formes non invasives surviennent chez des femmes plus jeunes souvent non ménopausées. Les dystrophies vulvaires, fréquentes en postménopause, n'évoluent que rarement vers l'apparition d'une néoplasie.

En revanche, les antécédents d'infections gynécologiques à répétition, de cancer cervical et surtout d'infection à papillomavirus sont des facteurs d'augmentation nette du risque de cancer vulvaire.

■ **Diagnostic clinique**

Simple irrégularité muqueuse prurigineuse ou petite nodosité au début, la lésion va ensuite s'ulcérer et saigner au contact, et n'est le plus souvent diagnostiquée qu'à ce stade. La simple inspection peut permettre une biopsie immédiate sous anesthésie locale faisant le diagnostic.

Dans les formes de début, l'examen peut ne révéler qu'une simple zone érythrosique discrètement desquamative, méritant un complément vulvoscopique avec l'aide éventuelle de colorants (acide acétique). Un examen gynécologique complet est toujours indispensable à la recherche d'autres anomalies tumorales, vaginales ou cervicales en particulier.

■ **Évaluation préthérapeutique**

Certains examens complémentaires peuvent être utiles avant la décision thérapeutique :

- uréthroscopie pour les lésions de topographie antérieure ;
- examen tomodensitométrique pelvien, plutôt qu'une lymphographie compte tenu du drainage lymphatique inguinal préférentiel initial ;
- radiographie thoracique.

■ **Traitements**

■ **Chirurgie**

Les formes non invasives ont théoriquement un risque métastatique ganglionnaire nul. De ce fait, les traitements chirurgicaux exclusifs sont parfaitement indiqués et peuvent même, compte tenu de la petite taille tumorale, être conservateurs, à type de vaporisation par laser CO₂ après cartographie lésionnelle soignée par biopsies multiples. Il en est de même de la maladie de Paget vulvaire qui est également un carcinome intraépithélial.

Pour les formes invasives de stade I (T1 N0 M0), le traitement de référence est une hémivulvectomie radicale modifiée ou une vulvectomie totale radicale modifiée en fonction de la topographie lésionnelle, latéralisée ou paramédiane. Environ 10 % de ces formes tumorales présentent un envahissement ganglionnaire infraclinique dans les territoires inguinaux, ce qui peut faire préférer une surveillance simple mais régulière à une lymphadenectomie de principe surtout si elle doit être bilatérale en raison d'une topographie lésionnelle médiane ou paramédiane.

Pour les stades II (T2 N0 M0), la vulvectomie totale radicale modifiée est la règle avec soit vérification chirurgicale inguinale bilatérale soit irradiation externe prophylactique des deux creux inguinaux. Le choix peut être orienté par le morphotype de la patiente qui, si elle est obèse, peut masquer des adénopathies non palpables bien que déjà largement envahies. C'est une hémivulvectomie ou une vulvectomie totale selon la taille et la topographie de la lésion. Un éviement ganglionnaire inguinal est généralement associé, uni- ou bilatéral.

■ **Radiothérapie**

Très mal tolérée au niveau de la vulve, elle n'est effectuée qu'en cas de contre-indication chirurgicale (tumeur très évoluée ou patiente inopérable pour des raisons d'état général). Elle peut être un complément utile au niveau ganglionnaire (irradiation prophylactique ou postopératoire en cas d'envahissement ganglionnaire histologique).

CANCERS DE L'ENDOMÈTRE¹

Le cancer de l'endomètre est classiquement un cancer de la femme âgée, mais tend à devenir le cancer génital féminin le plus fréquent dans les pays développés, en grande partie en raison de la diminution relative des formes invasives de cancers cervico-utérins dans les mêmes pays.

Les adénocarcinomes endométriaux restent les tumeurs les plus fréquentes (tableau 6.VIII), leur caractère majoritairement bien différenciés et limités à la cavité utérine expliquant le bon pronostic relatif de ces affections.

Tableau 6.VIII. Formes histologiques des cancers de l'endomètre (incidences respectives)

Adénocarcinome endométrioïde	80 %
Carcinome épidermoïde	5 %
Carcinome mucineux	5 %
Carcinome à cellules claires mésonéphroïdes	5 %
Carcinome séro-papillaire	5 %

Épidémiologie

Le maximum de fréquence s'observe autour de 60 ans, 75 % des cas s'observant après 50 ans et uniquement 4 % avant 40 ans.

Le cancer de l'endomètre survient généralement sur un terrain particulier dans lequel on retrouve parfois associés obésité, diabète et hypertension artérielle. Cependant cette atmosphère épidémiologique classique tend à devenir de moins en moins fréquente.

Il s'agit en fait le plus souvent d'un terrain hormonal prédisposant lié à un déséquilibre œstroprogestatif, endo- ou exogène, en faveur des œstrogènes. L'effet protecteur des progestatifs ne pouvant se manifester, cette surimprégnation œstrogénique peut entraîner la séquence : hyperplasie atypique, puis carcinome *in situ*, puis cancer invasif. De même, l'administration prolongée d'œstrogènes seuls constitue un facteur de risque avéré.

Cependant, près de 40 % des cancers de l'endomètre apparaissent sans aucune relation claire avec la situation hormonale.

Histoire naturelle

Les cancers de l'endomètre sont développés aux dépens de l'épithélium glandulaire tapissant la cavité utérine. Il s'agit le plus souvent (95 % des cas) d'adénocarcinomes plus ou moins bien différenciés, localisés ou diffus dans la cavité. Il existe des états pathologiques pré-tumoraux de la muqueuse utérine essentiellement résumés par l'hyperplasie adénomateuse endométriale. Son degré d'atypie cellulaire est un bon reflet du risque de transformation maligne, dont le taux se situe entre 20 et 25 % des cas. Il est habituel de considérer qu'une hyperplasie adénomateuse de grade 3 correspond en fait à un adénocarcinome endométrial de stade 0.

L'évolution essentielle des formes invasives se fait par infiltration dans le muscle utérin (myomètre) sous-jacent à la muqueuse. Le degré d'infiltration dans le muscle est un facteur de pronostic fondamental car il conditionne en grande partie le risque d'envahissement ganglionnaire. Il ne peut être déterminé que

1. Item n° 147. Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin.

par l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire. L'extension peut se faire également en surface vers l'endocol puis le col utérin, au-delà de l'utérus vers les paramètres ou dans la cavité péritonéale (greffes ovariennes ou sur le péritoine).

Les premiers relais ganglionnaires sont iliaques externes mais aussi lombo-aortiques. Les sites habituels de métastases sont le foie et le poumon.

■ **Diagnostic**

■ **Signes d'appel**

Même si peu de démarches systématiques de diagnostic précoce voire de dépistage des cancers endométriaux ont été menées à bien, il est cependant possible, compte tenu de la connaissance des facteurs de risque, de proposer une attention particulière dans les groupes d'âge péri- et postménopausiques. Plusieurs techniques existent pour ce faire : curetage par aspiration, curetage étagé sous anesthésie, cytolavage endo-utérin de réalisation facile mais peu performant pour le diagnostic des anomalies pré tumorales.

La symptomatologie d'appel la plus classique est la survenue de métrorragies spontanées postménopausiques, puisqu'il s'agit le plus souvent de femmes ménopausées. Dans cette catégorie d'âge, la survenue d'une métrorragie est en relation avec une tumeur maligne dans un tiers des cas.

En période pré- ou perménopausique, il pourra être plus difficile d'évoquer le diagnostic devant des ménométrorragies.

Dans presque tous les cas, l'examen clinique apporte peu de renseignements, le col et la taille de l'utérus étant le plus souvent normaux.

■ **Bilan préthérapeutique**

L'examen clinique juge d'une extension éventuelle au col utérin ou aux régions paramétriales et évalue la mobilité utérine (classification TNM).

L'hystérographie a fait place à l'hystérocopie qui permet la visualisation directe de la tumeur dans la cavité utérine, la topographie, juge de son extension et guide les prélèvements biopsiques.

L'urographie intraveineuse apprécie le retentissement potentiel de la tumeur sur les voies urinaires.

La tomodensitométrie abdominopelvienne présente l'intérêt de mettre éventuellement en évidence des anomalies ganglionnaires lombo-aortiques, difficilement interprétables par lymphographie. L'échographie abdominopelvienne recherche une tumeur ovarienne associée, une ascite, une anomalie hépatique. La radiographie pulmonaire et un bilan général pour évaluer l'opérabilité de la patiente complètent le bilan.

On voit donc que l'évaluation préthérapeutique apporte peu d'éléments déterminants hormis le stade clinique, plus de 80 % des présentations étant de stade I. Il faut cependant remarquer que les prélèvements biopsiques obtenus soit par un curetage aveugle soit par des prises orientées par l'hystérocopie, permettent de préciser le grade tumoral avant tout traitement. Enfin, plus récemment, l'IRM permet d'approcher l'éventuelle extension tumorale dans le myomètre.

■ **Classification**

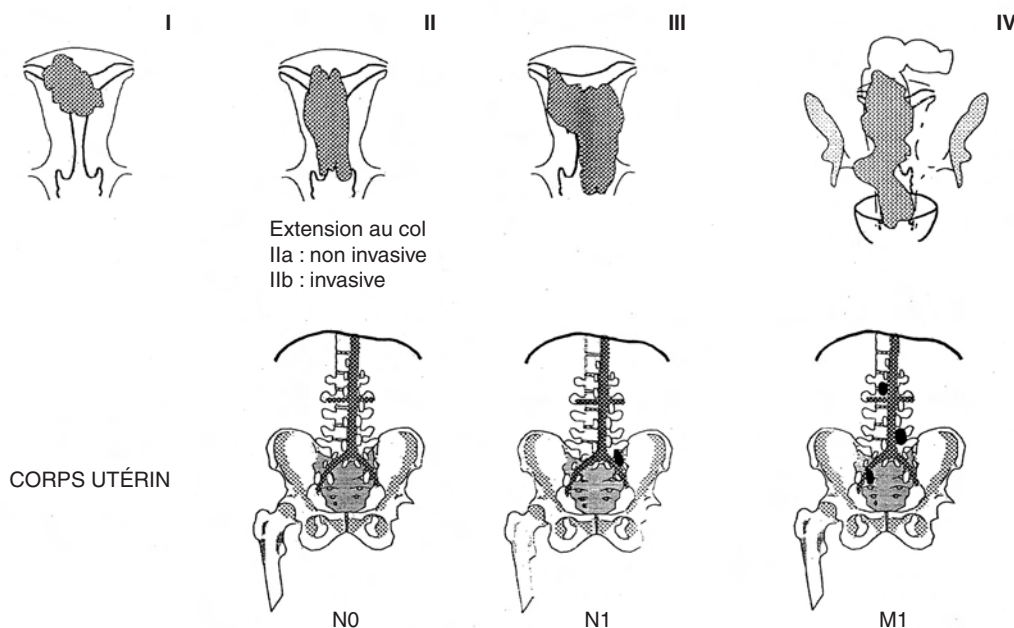
Historiquement, les classifications proposées ne tenaient compte que des éléments cliniques accessibles avant tout traitement et en particulier avant la chirurgie. Il était ainsi distingué :

- stade I : tumeur limitée au corps utérin ;
- stade II : tumeur étendue au col utérin ;
- stade III : tumeur extra-utérine ;
- stade IV : tumeur envahissant les organes de voisinage ou tumeur métastatique.

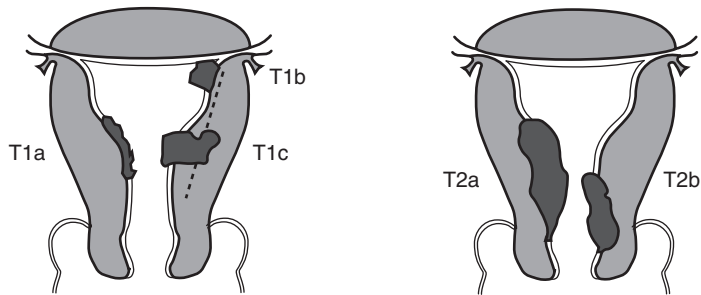
Cependant, la forte intrication pronostique des paramètres cliniques avec les éléments obtenus après lecture anatomopathologique de la pièce d'hystérectomie a fait progressivement évoluer la classification vers une évaluation anatomo-clinique essentiellement postopératoire (fig. 6.6 et 6.7) :

- stade 0 : carcinome *in situ* ;
- stade I : tumeur limitée au corps utérin :
 - IA : limitée à l'endomètre,
 - IB : envahissant le myomètre sur la moitié de son épaisseur au maximum,
 - IC : envahissant le myomètre sur plus de la moitié de son épaisseur ;
- stade II : tumeur étendue au col utérin sans dépasser l'utérus :
 - IIA : envahissement limité aux glandes endocervicales,
 - IIB : envahissement du stroma cervical ;
- stade III : tumeur étendue hors de l'utérus :
 - IIIA : envahissement du péritoine, d'une annexe ou cytologie péritonéale positive,
 - IIIB : envahissement vaginal (continu ou discontinu),
 - IIIC : métastases ganglionnaires pelviennes et/ou lombo-aortiques ;
- stade IV : tumeur étendue aux organes de voisinage :
 - IVA : envahissement de la muqueuse vésicale et/ou rectale,
 - IVB : métastases ganglionnaires ou viscérales à l'exception des sites décrits pour les stades IIIB et IIIC.

► **Fig. 6.6.** Représentation schématique de la classification TNM-FIGO des carcinomes de l'endomètre. ►



► **Fig. 6.7.** Schéma des formes anatomocliniques T1 et T2 des cancers de l'endomètre. ►



Le tableau 6.IX donne la survie à 5 ans en fonction des différents facteurs présentés précédemment.

Tableau 6.IX. Synthèse des facteurs pronostiques des carcinomes de l'endomètre

Stade	SV5 (%)	Différenciation tumorale		Profondeur d'infiltration du myomètre	
		Grade	Survie à 5 ans	Profondeur	Survie à 5 ans
I	75 %	I	79-100 %	Nulle	80-95 %
II	60 %	II	55-90 %	Superficielle	75-95 %
III	30 %	III	30-75 %	Profonde	30-70 %
IV	< 10 %				

► Modalités thérapeutiques

► Chirurgie

La chirurgie constitue l'élément thérapeutique déterminant des cancers du corps utérin.

C'est en règle une hystérectomie avec annexectomie bilatérale, pratiquée par laparotomie médiane sous-ombilicale. Le type d'hystérectomie pratiquée est le plus souvent celui d'un geste extrafascial c'est-à-dire sans dissection paramétriale. L'hystérectomie est généralement associée à un prélèvement ganglionnaire iliaque externe et à une exploration de la cavité abdominale. La réalisation systématique d'un évidement ganglionnaire pelvien bilatéral complet et *a fortiori* de son extension lombo-aortique n'est pas recommandée.

Le temps opératoire permet en outre la réalisation d'un cytolavage péritonéal.

► Radiothérapie

L'irradiation ne constitue qu'un traitement adjuvant à la chirurgie hormis les rares cas où elle représente le seul traitement opposable en raison d'une inopérabilité.

Radiothérapie externe

Elle permet le traitement prophylactique (ou de nécessité) de l'ensemble de l'excavation pelvienne (régions paramétriales, ganglions iliaques). Elle peut être étendue si nécessaire aux chaînes ganglionnaires lombo-aortiques, plus rarement à l'ensemble de la cavité abdominale. La dose à l'ensemble du pelvis est de 40 à 50 Gy avec éventuelle surimpression de nécessité sur des volumes réduits. Il est habituel de ne pas dépasser 25 à 30 Gy en cas d'irradiation abdominale totale et 40 Gy au niveau lombo-aortique.

Curiethérapie

Elle peut être utérovaginale préopératoire ou vaginale seule pré- ou postopératoire. Son objectif est ici la prévention des récives tumorales au niveau du dôme vaginal après chirurgie (10 à 25 % en fonction du stade, du grade et de la topographie tumorale). Lors d'impossibilités chirurgicales, elle peut être utilisée à visée curative en employant des techniques particulières prenant en compte l'extension tumorale dans l'épaisseur utérine.

■ Hormonothérapie

À base de progestatifs, elle peut être utilisée dans les stades avancés mais est le plus souvent réservée aux patientes métastatiques ou en récive, avec un taux de réponse rarement complète voisin de 30 %.

■ Chimiothérapie

Il n'existe pas de prescription chimiothérapique régulièrement efficace sur les cancers de l'endomètre. Les médicaments les plus performants restent les anthracyclines et le 5-FU. La prescription d'une chimiothérapie est réservée aux situations de diffusion métastatique.

■ Schéma d'indications thérapeutiques

Le traitement chirurgical doit toujours être proposé s'il est techniquement réalisable (malade opérable, tumeur extirpable). À ce propos, le taux d'inopérabilité pour raisons générales a considérablement diminué au cours des dernières décennies et ce malgré l'existence fréquente de facteurs de risque anesthésique et opératoire (obésité, diabète, maladies vasculaires). Les progrès de l'anesthésie et de la réanimation ont fait pratiquement disparaître ce type de contre-indications, ne laissant persister que celles liées à l'extension tumorale locorégionale.

La chirurgie est effectuée de façon exclusive pour les petites tumeurs bien différenciées dont le risque de récive est très faible (< 10 %). Elle est souvent précédée ou suivie d'une curiethérapie pour diminuer le risque de récive sur le dôme vaginal. S'il existe des facteurs de mauvais pronostic exposant au risque de récive locorégionale (envahissement cervical, tumeur indifférenciée, envahissement majeur du myomètre, atteinte ganglionnaire), une irradiation externe pelvienne complémentaire sera proposée.

Le traitement radiothérapique exclusif (radiothérapie externe + curiethérapie utérovaginale) doit être réservé aux exceptionnelles contre-indications de la chirurgie.

Les taux de survie à 5 ans sans maladie évolutive sont de l'ordre de 80 à 85 % pour les stades I qui représentent plus des trois quarts des patientes, sauf pour les tumeurs de grade 3 (60 %).

SARCOMES DE L'UTÉRUS¹

Tumeurs rares, elles ne représentent que 3 % des tumeurs de l'utérus. Elles sont dérivées du tissu mésenchymateux ou d'un mélange de tissus mésenchymateux et épithéliaux présents dans l'utérus.

La plus fréquente des tumeurs mésenchymateuses est en fait bénigne, il s'agit du léiomyome utérin appelé aussi fibrome.

Diagnostic clinique

Les signes d'appel des sarcomes utérins sont peu caractéristiques, associant métrorragies, douleurs abdominales, tumeur prolabée à l'orifice cervical, augmentation du volume utérin.

En fait, très souvent, l'examen clinique se résume à la constatation d'un gros utérus :

- à cavité vide, pour les sarcomes musculaires ;
- à cavité tumorale, pour les sarcomes mixtes, mésenchymateux et épithéliaux.

Le diagnostic préopératoire de sarcome utérin est en fait obtenu dans moins de 10 % des sarcomes musculaires et dans près de 90 % des sarcomes mixtes, par simple biopsie endo-utérine.

Diagnostic histopathologique

Les sarcomes utérins concernent soit le myomètre, soit l'endomètre :

- sarcomes myométriaux : ce sont essentiellement les léiomyosarcomes développés à partir de la musculature lisse utérine dont il est parfois difficile de les distinguer. La présence de mitoses et d'atypies cellulaires est l'élément majeur de diagnostic différentiel dans les formes différenciées avec un léiomyome bénin ;
- sarcomes endométriaux : ils sont issus du stroma endométrial et sont soit purs, uniquement mésenchymateux (sarcome stromal endométrial), soit mixtes, associant un adénocarcinome endométrial et un sarcome mésenchymateux qui peut être homologue (léiomyosarcome, sarcome stromal ou hétérologue – fibrosarcome, rhabdomyosarcome).

Évaluation préthérapeutique

L'évaluation clinique des sarcomes utérins est voisine de celles des adénocarcinomes endométriaux, la classification en stades identique.

Bon nombre de ces tumeurs étant de diagnostic opératoire, c'est l'exploration lors de la laparotomie qui constituera l'essentiel de l'évaluation.

Plus de la moitié des sarcomes utérins sont de stade I et II, les léiomyosarcomes étant en règle de stade plus faible que les sarcomes du stroma. Le risque métastatique ganglionnaire est cependant relativement précoce, 30 % environ des stades I et II présentant des adénopathies métastatiques, de topographie lombo-aortique préférentielle.

Principes de traitement

L'essentiel du traitement est chirurgical, sous la forme d'une hystérectomie totale plus ou moins agrandie en fonction de l'extension tumorale.

1. Item n° 147. Tumeurs du col utérin, tumeurs du corps utérin.

Le temps opératoire comporte une exploration soigneuse de la cavité abdomino-pelvienne avec lavage péritonéal, biopsies épiploïques et ganglionnaires lombo-aortiques.

La réalisation d'une irradiation externe pelvienne postopératoire, éventuellement associée à une curiethérapie vaginale, réduit le risque de récurrence pelvienne sans modifier sensiblement les taux de survie essentiellement liés au risque métastatique viscéral.

La chimiothérapie, extrapolée de celle utilisée dans les sarcomes des parties molles des membres (doxorubicine), n'a pas clairement démontré son efficacité en indication adjuvante. Pour les sarcomes du stroma de stades III et IV, il est le plus souvent proposé une association de cisplatine et de doxorubicine.

■ Résultats

Le stade tumoral est le facteur pronostique dominant, la survie à 5 ans des stades I étant de l'ordre de 60 %, tous types histologiques confondus.

Cependant, parmi les stades I, les sarcomes stromaux de faible grade, ainsi que les léiomyosarcomes de faible grade, présentent des taux de survie à 5 ans supérieurs à 80 %.

❗ Points clés

- Les cancers de l'endomètre sont des maladies tumorales survenant fréquemment dans un contexte classique d'hyperœstrogénie postménopausique.
- Ce sont des adénocarcinomes plus ou moins différenciés responsables de métrorragies spontanées, diagnostiqués lors d'un curetage biopsique ou de prélèvements orientés lors d'une hystéroscopie.
- Les facteurs pronostiques sont le stade, le grade et l'extension dans l'épaisseur du myomètre.
- Le traitement est essentiellement chirurgical sous la forme d'une hystérectomie totale, habituellement associée à une curiethérapie pré- ou postopératoire.
- Les sarcomes de l'utérus sont des maladies rares, la plus fréquente étant le léiomyosarcome myométrial. Leur traitement est essentiellement chirurgical.

■ TUMEURS DE L'OVAIRE¹

Le diagnostic d'une tumeur ovarienne est essentiellement orienté vers le risque de la présence d'un cancer ovarien. En effet, les cancers de l'ovaire sont des maladies souvent graves, représentant la première cause de décès par cancer gynécologique et la quatrième cause de décès par cancer chez la femme, malgré leur fréquence relativement faible.

1. Item n° 153. Tumeurs de l'ovaire.

► **Épidémiologie**

► **Incidence**

Les tumeurs de l'ovaire sont des affections fréquentes, notamment les tumeurs kystiques bénignes, au sein desquelles les cancers ont une incidence moyenne faible de l'ordre de 8 à 10 pour 100 000 femmes. Cette incidence augmente avec l'âge.

► **Mortalité**

La mortalité par cancer ovarien est élevée. Le cancer de l'ovaire (4 000 nouveaux cas et 3 000 décès par an) représente la première cause de mortalité par cancer gynécologique, en raison d'un diagnostic survenant fréquemment à un stade avancé de la maladie. En effet, environ trois quarts des cancers ovariens sont diagnostiqués à un stade III ou IV ne laissant espérer qu'une survie moyenne à 5 ans de 30 %.

► **Facteurs de risque**

Âge

L'incidence des cancers épithéliaux ovariens augmente avec l'âge avec un pic de fréquence voisin de 60 ans. Les tumeurs ovariennes germinales sont plus fréquentes chez la femme jeune.

Facteurs génétiques

La notion d'antécédents familiaux de tumeurs de l'ovaire et notamment de cancers, constitue un élément fort pour suspecter une susceptibilité génétique. Il existe en effet des syndromes héréditaires de cancer de l'ovaire (5 % des cas) comme les syndromes sein-ovaire (surincidence liée de cancers du sein et de cancers de l'ovaire), les syndromes associant des cancers colorectaux et des cancers de l'ovaire. Dans ces situations, la recherche d'une mutation portant sur le gène BRCA (1 ou 2) permet d'approcher le risque de cancer ovarien qui peut atteindre dans certains cas près de 60 % tout au long de la vie de la patiente porteuse de cette anomalie. Cependant, la rareté de ces situations empêche de proposer une telle approche dans le cadre d'une stratégie de dépistage.

La consultation d'oncogénétique et le test génétique doivent être proposés en fonction de l'histoire familiale et de la demande de l'intéressé(e).

Pour les personnes à haut risque, une mammographie annuelle est préconisée à partir de 30 ans, associée à un dépistage clinique et à une échographie annuelle pour le dépistage du cancer de l'ovaire à partir de 35 ans.

L'ovariectomie préventive bilatérale peut être préconisée dans certains cas.

Facteurs hormonaux

Les traitements visant à entraîner une hyperstimulation ovarienne dans le cadre du traitement d'une stérilité ont été accusés de favoriser la survenue de cancers ovariens sans que la preuve en soit formelle.

► **Pathologie**

► **Types histologiques**

Tumeurs germinales (2 à 4 %)

Dysgerminomes (séminomes) : représentent 40 % des tumeurs germinales de l'ovaire, survenant entre 10 et 30 ans, dans 15 % des cas bilatérales. Ces tumeurs

sont lymphophiles, radio- et chimiosensibles, sans marqueurs associés autres que des LDH souvent élevées.

Il existe par ailleurs des tumeurs non séminomateuses :

- à différenciation embryonnaire :
 - tératome kystique bénin, la plus fréquente dans ce groupe,
 - tératome malin (AFP⁺, β -HCG⁺), mélange de tissus fœtaux matures et immatures, constituant une tumeur agressive de traitement difficile ;
- à différenciation extra-embryonnaire :
 - tumeur du sac vitellin, dite aussi tumeur du sinus endodermique, carcinome embryonnaire (AFP⁺), toutes deux agressives mais chimiosensibles,
 - choriocarcinome, rare (β -HCG⁺).

Tumeurs épithéliales (90 %)

Type :

- séreux (50 %), habituellement kystique (cystadénome ou cystadénocarcinome), bilatéral dans un tiers des cas, contenant souvent des calcifications (psammomes), responsable d'extension péritonéale précoce et fréquente dans sa forme maligne ;
- mucineux (10 %), moins fréquent que le type précédent, pouvant être responsable d'une accumulation importante de mucus dans le péritoine (maladie gélatineuse du péritoine) ;
- endométrioïde, accompagné dans 15 % des cas d'une tumeur endométriale du même type histologique ;
- à cellules claires ;
- mixte ou inclassable.

Différenciation variable :

- bénigne ;
- intermédiaire (tumeur *borderline*) ;
- maligne (adénocarcinome de grade 1, 2 ou 3) représentant 85 à 90 % des tumeurs malignes de l'ovaire.

Tumeurs du stroma ovarien (rares)

Stroma spécialisé • Tumeurs des cordons sexuels (5 %) :

- tumeur de la granulosa, thécome, pouvant s'accompagner d'une hyper-sécrétion d'œstrogènes et/ou d'androgènes et généralement d'évolution lente ;
- tumeur de Sertoli-Leydig (rare), capable d'entraîner une virilisation.

Stroma non spécialisé • Tumeur mésodermique mixte, lymphome, léiomyosarcome.

Évolution naturelle

Tumeurs bénignes

Les tumeurs bénignes de l'ovaire ont une évolution habituellement lente mais qui peut être émaillée de complications :

- mécaniques : torsion de kyste avec parfois rupture intrapéritonéale, hémorragie intrakystique entraînant une brutale augmentation de volume, compression des organes de voisinage ;

- infectieuses ;
- dégénératives, en fait rares.

► **Cancers de l’ovaire**

La croissance et l’extension des cancers de l’ovaire se font le plus souvent à bas bruit. L’absence de symptômes cliniques caractéristiques initiaux explique la fréquence élevée des stades évolués.

L’extension se fait par deux mécanismes :

- extension par contiguïté aux organes abdominaux : rectosigmoïde, grêle et surtout péritoine, notamment sous la forme de nodules multiples avec ascite fréquente ;
- extension ganglionnaire rétropéritonéale lombo-aortique. Par voie rétrograde, il peut alors exister un envahissement ganglionnaire iliaque externe.

Leur fréquence est en augmentation. Dans deux tiers des cas, le diagnostic est fait à un stade évolué que la chirurgie seule ne peut guérir. On entend par stades évolués les tumeurs classées stade III qui sont caractérisées par une extension tumorale extrapelvienne et les stades IV qui correspondent aux formes métastatiques.

La survie des malades est corrélée de façon étroite au stade tumoral (tableau 6.X).

Tableau 6.X. Survie des patientes porteuses de cancers de l’ovaire en fonction du stade initial

	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Survie à 5 ans	80 à 90 %	50 à 60 %	35 %	< 10 %

Pour les stades évolués, le pronostic d’ensemble ne s’est guère amélioré durant les dix dernières années, mais une meilleure connaissance de l’histoire naturelle et des facteurs pronostiques a permis d’élaborer une attitude thérapeutique multidisciplinaire.

Les cancers de l’ovaire sont un des meilleurs exemples d’association thérapeutique en cancérologie. En effet, chirurgie, chimiothérapie et radiothérapie ont chacune leur place dans le projet thérapeutique des formes évoluées.

► **Diagnostic**

► **Formations ovariennes kystiques pures**

Situation fréquente, l’existence d’une tumeur ovarienne kystique est le plus souvent une situation banale sans gravité. Cependant, s’il existe des kystes dits fonctionnels ne justifiant pas d’attitude agressive, il existe également des kystes dits « organiques » qui peuvent être responsables de complications et parfois de dégénérescence.

Diagnostic clinique

Les kystes de l’ovaire sont très souvent asymptomatiques, découverts lors d’un examen échographique systématique. La patiente peut parfois se plaindre d’une sensation de pesanteur pelvienne, de douleurs, de dysménorrhée, d’une pollakiurie.

L'examen peut retrouver une masse pelvienne lisse, tendue, indolore, mobile par rapport à l'utérus dont elle est nettement séparée par un sillon. Plus rarement, la formation kystique réalise un tableau de tumeur abdominopelvienne à matité convexe vers le haut sans matité des flancs.

Examens complémentaires

Échographie • Effectuée par voie abdominopelvienne ou, mieux, vaginale, elle confirme la nature liquidienne et précise les dimensions, l'existence éventuelle de cloisons ou de végétations endo- et/ou exokystiques.

Radiographie simple de l'abdomen • À la recherche de calcifications lors d'un kyste dermoïde.

Cœlioscopie • Elle permettra seule un abord direct du kyste et les prélèvements de la paroi ou des végétations extrakystiques.

Complications

La torsion du kyste de l'ovaire constitue la complication la plus fréquente responsable d'un syndrome douloureux abdominopelvien aigu, l'échographie retrouvant la formation kystique.

L'hémorragie, le plus souvent intrakystique, peut être intrapéritonéale notamment lors d'une rupture du kyste ovarien accompagnant le plus souvent une torsion.

L'infection, plus ou moins aiguë, associe des signes généraux et la perception d'une masse pelvienne latéro-utérine douloureuse retrouvée à l'échographie.

► Tumeurs ovariennes solides

Diagnostic clinique

Le diagnostic précoce des cancers de l'ovaire est très difficile en raison de l'absence de signes cliniques de début caractéristiques et de la faible spécificité de la symptomatologie quand elle apparaît. Ainsi, les tableaux cliniques possibles au début sont multiples :

- absence complète de symptômes et découverte fortuite lors d'un examen gynécologique ;
- troubles abdominaux vagues, le plus souvent initialement attribués à un dysfonctionnement digestif : dyspepsie, douleurs abdominales mal systématisées, troubles du transit, etc. ;
- signes gynécologiques comme métrorragies, dyspareunie, douleurs pelviennes.

Plus tard, des syndromes plus évocateurs peuvent se constituer :

- ascite clinique avec perception clinique et/ou échographique d'un syndrome tumoral ;
- altération de l'état général (amaigrissement marqué, asthénie majeure) avec ascite et épanchement pleural.

L'examen clinique doit associer :

- un examen abdominal : ascite, tumeur palpable, hépatomégalie ;
- un examen pelvien : perception d'une masse latéro-utérine, nodule palpable dans le cul-de-sac vaginal postérieur, augmentation du volume utérin ;
- un examen général : adénopathie inguinale, sus-claviculaire, épanchement pleural.

► Explorations complémentaires

Toute formation ovarienne cliniquement palpable chez une patiente ménopausée doit faire réaliser un complément d'exploration.

L'échographie abdominopelvienne ou surtout transvaginale constitue l'examen de base (fig. 6.8) :

- confirmant la masse annexielle ;
- précisant sa taille, son contenu, kystique ou non, homogène ou non ;
- montrant la présence éventuelle d'une ascite.

► **Fig. 6.8.** Aspect échographique d'une tumeur ovarienne, multiloculée, hétérogène, à la fois charnue et kystique, probablement maligne. ►



La tomодensitométrie (fig. 6.9) ou l'IRM peuvent être utiles pour rechercher une extension ganglionnaire rétropéritonéale, en revanche elles sont peu performantes pour le diagnostic d'extension péritonéale.

► **Fig. 6.9.** Aspect tomодensitométrique d'une volumineuse tumeur ovarienne droite. ►



Le dosage du taux sanguin de CA 125 peut avoir une valeur d'orientation initiale et constitue par ailleurs un élément de référence pour le suivi. En revanche, le dosage de l' α -foetoprotéine et de la β -HCG est indispensable si l'on suspecte du fait de l'âge une tumeur ovarienne germinale.

Le diagnostic histologique est en fait obtenu lors de la laparotomie, le but des examens précédents étant essentiellement de poser ou non l'indication opératoire.

► Classification d'extension

L'extension des cancers ovariens peut se faire par voie sanguine, lymphatique et péritonéale. Le drainage lymphatique se fait par la voie lombo-ovarienne rétropéritonéale qui s'abouche au réseau lymphatique principal au niveau de L2. L'extension péritonéale peut concerner toute la cavité avec extension épiploïque fréquente.

L'examen clinique et les explorations radiologiques sont souvent pris en défaut dans l'évaluation de l'extension réelle des cancers ovariens. De ce fait, la classification proposée (tableau 6.XI) est essentiellement obtenue lors d'une laparotomie à la fois diagnostique et thérapeutique. Ce geste doit obéir à des règles strictes de réalisation technique si l'on veut que l'inventaire lésionnel soit complet et fiable.

Tableau 6.XI. Classification en stades (FIGO) des cancers de l'ovaire

Stade	Description
Stade I	Tumeur limitée aux ovaires
Stade IA	Un ovaire atteint, capsule intacte
Stade IB	Deux ovaires atteints, capsule intacte
Stade C	Capsule rompue, cellules néoplasiques dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéale
Stade II	Extension pelvienne
Stade IIA	Extension à l'utérus ou à la trompe
Stade IIB	Extension aux autres organes pelviens
Stade IIC	Extension viscérale pelvienne et cellules néoplasiques dans le liquide d'ascite ou de lavage péritonéal
Stade III	Extension péritonéale hors du pelvis ou métastases ganglionnaires
Stade IIIA	Localisations péritonéales microscopiques
Stade IIIB	Localisations péritonéales macroscopiques inférieures à 2 cm
Stade IIIC	Extension péritonéale > 2 cm ou localisations ganglionnaires
Stade IV	Métastases viscérales à distance à l'exclusion des localisations péritonéales

► Moyens thérapeutiques des cancers de l'ovaire

► Chirurgie

La chirurgie est le premier temps thérapeutique. Elle permet également d'affirmer le diagnostic. Après une exploration soigneuse de la cavité abdominopelvienne, elle précise le degré d'extension tumorale. De façon systématique, il est réalisé une hystérectomie totale, une ovariectomie bilatérale, une omentectomie et des prélèvements ganglionnaires lombo-aortiques. La technique opératoire doit éviter de rompre la tumeur ovarienne, souvent kystique, et doit comporter un recueil du liquide d'ascite éventuel et, en son absence, un lavage péritonéal pour examen cytologique.

En fonction de l'extension tumorale, on peut être amené à réaliser une exérèse partielle de la vessie, du rectum, du sigmoïde ou du grêle. La qualité du geste chirurgical est primordiale. Son but est de réaliser la réduction maximale du volume tumoral, idéalement complète, à tout le moins infracentimétrique.

Pour les formes de début (IA), les types histologiques *borderline*, la chirurgie peut être le seul traitement. La question posée est alors celle de la conservation ou non de l'ovaire controlatéral, en particulier chez les femmes jeunes.

La chirurgie peut être également réalisée une deuxième fois après que la première intervention ait été suivie d'une chimiothérapie. Cette deuxième chirurgie peut avoir pour but :

- d'évaluer l'efficacité de la chimiothérapie ;
- de compléter la chirurgie initiale qui pour des raisons d'extension tumorale majeure n'avait pu être complète, après réduction tumorale par la chimiothérapie.

► Chimiothérapie

La chimiothérapie réalisée en postopératoire est d'autant plus efficace que le résidu tumoral laissé en place par le chirurgien est réduit. La molécule la plus active est le cisplatine, le plus souvent associé à d'autres médicaments comme les agents alkylants (cyclophosphamide) et/ou la doxorubicine. Initialement utilisés en « deuxième ligne » les taxanes ont prouvé leur efficacité et sont aujourd'hui souvent associés au cisplatine en première intention.

Il est habituel de réaliser au minimum trois à quatre cycles de polychimiothérapie à quatre semaines d'intervalle pour obtenir l'efficacité maximale, souvent appréciée par la décroissance du taux postopératoire de CA 125. L'efficacité n'est pas augmentée par la prolongation au-delà de six cycles, le maintien d'un taux élevé et *a fortiori* la réascension du taux de CA 125 témoignant dans tous les cas de la persistance de tissu tumoral actif peu sensible au traitement.

Chez les patientes présentant une maladie résiduelle péritonéale postopératoire de petit volume, l'administration intrapéritonéale de cisplatine peut être proposée.

► Radiothérapie

La radiothérapie a été historiquement le premier traitement adjuvant postopératoire des cancers de l'ovaire. L'administration intrapéritonéale d'isotopes radioactifs est utilisée depuis longtemps pour irradier l'ensemble du péritoine. Actuellement, certaines équipes utilisent toujours cette technique ; le radioélément choisi est le ^{32}P , émetteur β dont l'action s'exerce sur 2 à 3 mm. Ce procédé ne convient que pour détruire des cellules isolées ou des agrégats cellulaires microscopiques.

La radiothérapie externe abdominopelvienne est actuellement la technique la plus utilisée. Son efficacité a été démontrée dans les années soixante. Plusieurs essais ont abouti aux conclusions suivantes :

- la radiothérapie pelvienne est insuffisante, car un pourcentage non négligeable de malades développe des récidives abdominales. Il est maintenant bien acquis que l'irradiation doit intéresser l'ensemble de la cavité abdominale et pelvienne ;
- l'irradiation abdominopelvienne est inutile s'il persiste après chirurgie incomplète, de grosses masses résiduelles ; 1 à 2 cm de diamètre constitueraient la limite.

La dose délivrée est de l'ordre de 25 à 30 Gy à la cavité abdominopelvienne, à raison de 1,10 à 1,50 Gy par séance. Le pelvis doit recevoir une dose supplémentaire jusqu'au niveau de 45 Gy.

Le risque thérapeutique essentiel est représenté par les complications digestives à type d'iléite chronique dont la fréquence est augmentée par les chirurgies itératives.

■ Indications thérapeutiques

Le traitement des cancers de l'ovaire a fait l'objet d'évolutions importantes au cours des dernières années notamment pour ce qui est de la chimiothérapie.

■ Stades précoces I et II

La laparotomie initiale doit comporter un temps d'exploration très soignée du pelvis et de la cavité abdominale avec prélèvements ganglionnaires rétropéritonéaux lombo-aortiques, 10 % des stades I et près de 25 % des stades II s'accompagnant en fait d'adénopathies métastatiques, devenant ainsi des stades III. Ce temps initial est le seul moyen d'être sûr du stade lésionnel et de choisir le traitement adapté.

Les formes histologiques de malignité frontière ou de très faible grade peuvent être traitées par chirurgie seule, à la condition que la tumeur soit encapsulée et que le diamètre tumoral ne soit pas supérieur à 10 cm. Dans les autres cas, la discussion est ouverte entre une irradiation abdominopelvienne totale et une chimiothérapie soit par voie générale soit par voie intrapéritonéale.

■ Stades avancés III et IV

Après réduction maximale des volumes tumoraux lors de la chirurgie initiale, l'indication d'une chimiothérapie par voie générale est aujourd'hui formelle, autour de l'association cisplatine-cyclophosphamide ou plus récemment de l'association cisplatine-taxanes, pour quatre à six cycles.

L'efficacité du traitement est jugée éventuellement sur la décroissance du taux de CA 125 resté élevé après la chirurgie. L'échographie et la tomодensitométrie peuvent permettre d'apprécier l'évolution de gros volumes laissés en place, mais sont riches en faux négatifs pour ce qui est de l'extension péritonéale. La coelioscopie permet souvent d'éviter une deuxième laparotomie purement diagnostique, à la condition qu'elle visualise la totalité de la cavité abdominopelvienne et qu'elle soit associée à la possibilité de prélèvements tissulaires par technique de coeliochirurgie.

Si la chimiothérapie permet d'obtenir une rémission complète, clinique, biologique et histologique, le traitement de « consolidation » est l'objet de controverse entre chimiothérapie intrapéritonéale, irradiation abdominale totale, voire plus aucun autre traitement. En règle, les stades IV d'emblée échappent à cette discussion du fait de leur caractère métastatique viscéral, mais le souci d'éviter une évolution tumorale abdominale invalidante peut faire retenir un complément intrapéritonéal ou radiothérapique.

Dans les cas où la chimiothérapie n'a pas permis d'obtenir de rémission complète, l'irradiation et la chimiothérapie intrapéritonéale sont illusoire. Seules des chimiothérapies dites de « deuxième ligne » peuvent être proposées.

■ Tumeurs germinales

Les dysgerminomes (ou séminomes) de stade IA peuvent être traités par chirurgie seule (ovarectomie uni- ou bilatérale), suivie ou non d'une chimiothérapie adjuvante de type cisplatine-bléomycine-vincristine réputée peu hypofertilisante pour l'ovaire controlatéral. Les formes plus avancées reçoivent soit une irradiation abdominale complète soit une chimiothérapie, soit les deux.

Les autres tumeurs germinales malignes sont des indications préférentielles de chimiothérapie comme les tumeurs testiculaires non séminomateuses. L'efficacité en est évaluée sur l'évolution du taux des marqueurs.

► **Résultats et pronostic**

Tumeurs épithéliales

Le pronostic global des tumeurs épithéliales est mauvais, essentiellement du fait de la grande fréquence des formes avancées. En effet, les facteurs pronostiques essentiels sont : le stade, le grade, la forme histologique, l'âge. Le taux de survie à 5 ans sans maladie évolutive va ainsi de 70 à 80 % pour les stades I bien différenciés, à 30 % pour les stades III ou les stades II peu différenciés. Parmi les formes histologiques, le pronostic semble meilleur à stade égal pour les formes mucineuses que pour les formes séreuses, les plus fréquentes.

► **Tumeurs germinales**

Leur grande sensibilité à la chimiothérapie et/ou à l'irradiation fait que les tumeurs ovariennes germinales ont un meilleur pronostic que les formes épithéliales. Ainsi la guérison des stades I est proche de 100 %, avec le plus souvent conservation de la fertilité de l'ovaire controlatéral. Pour les formes plus évoluées, le taux de guérison reste élevé voisin de 70 à 80 %.

❗ **Points clés**

- Les cancers de l'ovaire sont des maladies graves essentiellement en raison de leur diagnostic relativement tardif en l'absence de moyen efficace de diagnostic précoce.
- L'évaluation préthérapeutique repose sur la clinique, l'échographie, la tomодensitométrie pour les aires ganglionnaires profondes et surtout l'inventaire peropératoire.
- Leur extension se fait vers la cavité péritonéale et les ganglions abdominopelvien.
- Il s'agit le plus souvent de tumeurs du revêtement ovarien (adénocarcinomes).
- Leur traitement comporte une chirurgie première la plus complète possible suivie d'une chimiothérapie dont l'efficacité peut être jugée sur l'évolution du marqueur spécifique de la maladie péritonéale, le CA 125.

- TUMEURS CUTANÉES ÉPITHÉLIALES
- MÉLANOMES MALINS

► TUMEURS CUTANÉES ÉPITHÉLIALES

Les cancers épithéliaux de la peau se développent à partir des kératinocytes de l'épiderme, ce qui exclut les tumeurs des annexes pilo-sébacées et d'autres tumeurs rares (dermatofibrome, tumeur de Merckel, métastases cutanées). Ce sont les cancers humains les plus fréquents. Ils surviennent préférentiellement chez les personnes de plus de 60 ans et sur les zones exposées au soleil, qui est le principal facteur étiologique. Le traitement des cancers infiltrants est local par la chirurgie et/ou par radiothérapie. Les métastases sont exceptionnelles et le pronostic est excellent.

► ***Épidémiologie***

► **Incidence**

L'estimation est imprécise par défaut d'enregistrement des cancers basocellulaires. Les carcinomes cutanés sont les tumeurs humaines les plus fréquentes dans la race blanche et pour les phototypes à risque. Les taux les plus élevés sont en Australie, où l'incidence cumulative est de 66 %. En Europe et aux États-Unis, les taux sont deux fois moindres. Ces cancers se localisent sur les parties découvertes de la tête et du cou, du dos chez l'homme et les membres inférieurs chez les femmes.

Âge

L'incidence des cancers de la peau augmente avec l'âge, car le risque est cumulatif et proportionnel au nombre des expositions solaires et à leur intensité. Les habitudes de vie moderne expliquent l'augmentation de la survenue chez les sujets plus jeunes. L'exposition intense des enfants et les coups de soleil sont nocifs pour la peau.

Mortalité

La mortalité par cancers épidermoïdes n'excède pas 1 %. Elle se réduit par les progrès du dépistage et des traitements.

1. Item n° 149. Tumeurs cutanées, épithéliales et mélaniques.

► Facteurs de risque

Irradiation solaire

L'irradiation solaire est le facteur essentiel, qui explique la fréquence dans certaines professions (marins, agriculteurs, maçons) et chez les personnes vivant en montagne ou près de l'équateur.

Phototype

Les phototypes sensibles sont les sujets à peau claire aux yeux bleus ou verts, ceux ayant des phanères blonds, roux, des éphélides et au maximum les albinos. Le degré de pigmentation et la fréquence des coups de soleil déterminent le phototype dont il faut tenir compte pour la prévention (tableau 7.I). Les Méditerranéens sont protégés par la pigmentation naturelle de la peau. Les cancers épithéliaux sont exceptionnels chez les Noirs, rares chez les Asiatiques.

Tableau 7.I. Caractéristiques des phototypes

Phototype	Caractéristiques
I	Brûle toujours et ne se pigmente jamais
II	Brûle toujours, mais se pigmente légèrement
III	Brûle de temps en temps et se pigmente toujours
IV	Ne se brûle jamais et se pigmente toujours
V	Peau basanée (asiatiques, indiens)
VI	Noirs

Autres

Les autres facteurs de risque sont :

- l'exposition aux hydrocarbures aromatiques et aux goudrons de houille : les professions exposées sont les travailleurs de l'industrie du pétrole, du charbon et les mécaniciens ;
- l'exposition à l'arsenic, accidentelle ou thérapeutique, et aux dérivés arsenicaux organiques retrouvés dans les pesticides, les désherbants, les produits de tannage. Les cancers sont associés à des taches violettes et à des kératoses ponctuelles de la paume et de la plante ;
- l'exposition professionnelle ou thérapeutique aux rayons X : les cancers surviennent après un intervalle libre de 10 à 15 ans et sont précédés par des lésions de radiodermite chronique. La peau irradiée a un aspect scléreux, blanchâtre ou érythémateux avec des télangiectasies ;
- les plaies chroniques et cicatrices de brûlures peuvent dégénérer tardivement en cancer spinocellulaire ;
- l'immunodépression après greffes d'organes et les patients VIH⁺. Les cancers cutanés se développent de manière plus agressive et atypique, avec parfois des métastases ;
- certaines génodermatoses constituent des risques majeurs tels l'albinisme, le syndrome des nævi basocellulaires, le xeroderma pigmentosum. Le xeroderma pigmentosum est une maladie génétique rare, liée à un déficit des enzymes de réparation de lésions solaires de l'ADN. Les patients sont atteints dès le jeune âge par des cancers multiples, souvent graves et récidivants.

■ Pathologie et aspects cliniques

Les tumeurs cutanées ont un aspect polymorphe, selon qu'il s'agit de lésions précancéreuses (kératoses), de cancers intra-épidermiques (maladie de Bowen) ou infiltrants.

■ Kératoses actiniques

L'aspect des kératoses est variable.

Ce sont des plaques mal limitées, parfois grises, ou jaunes et kératinisées, parfois érythémateuses et micro-ulcérées, recouvertes de squames ou de croûtes. Les kératoses évoluent lentement, sur les zones photo-exposées, le front, les tempes, le crâne des chauves, le pavillon des oreilles, le dos des mains et des bras.

Dix à 25 % des kératoses actiniques se transforment en cancer *in situ*, puis en cancer infiltrant. Les signes de malignisation sont une induration, un bourrelet ou une ulcération, une rougeur excessive ou une kératinisation en corne. Toute modification d'une kératose impose une biopsie, ou l'exérèse chirurgicale.

Les cornes cutanées sont des formations dures de kératine, plus ou moins surélevées, brunes et reposant sur une base érythémateuse. L'exérèse de ces cornes est toujours indiquée, car l'examen histologique montre une fois sur deux, un épithélioma spinocellulaire sous-jacent.

■ Maladie de Bowen

La maladie de Bowen est un cancer intra-épidermique (*in situ*). L'aspect est une plaque rouge, irrégulière, recouverte de fines squames. La lésion s'élargit lentement. Les localisations sont multiples dans un tiers des cas. Le risque de transformation en cancer spinocellulaire infiltrant est de 3 à 5 %.

La maladie de Bowen survient le plus souvent au-delà de 60 ans. Les causes favorisantes sont l'irradiation solaire, l'intoxication aux composés de l'arsenic, le virus du papillome humain (HPV) dans un contexte d'immunodépression (greffés rénaux). Des localisations muqueuses sont possibles (vulve et gland). Pour certains, la maladie de Bowen serait le marqueur d'un cancer profond abdominal ou urogénital ; mais ce fait est contesté.

■ Carcinome basocellulaire

Le carcinome basocellulaire se développe à partir des cellules de la couche basale et s'étend progressivement au derme et vers l'épiderme qui s'ulcère. L'évolution est lente, le pronostic est excellent dans les formes limitées. Les tumeurs négligées envahissent les structures musculaires, cartilagineuses et osseuses sous-jacentes, surtout au niveau de la pyramide nasale et du sillon rétro-auriculaire. L'envahissement ganglionnaire et les métastases sont exceptionnellement possibles dans des formes histologiquement agressives et résistantes aux thérapeutiques.

La lésion typique est un nodule cutané, siégeant sur la face, le cou, le décolleté. En relief par rapport à la peau avoisinante, le nodule a un aspect translucide, imitant une perle, avec de fines télangiectasies. Dans les formes ulcérées, le centre du nodule est recouvert d'une fine croûte et saigne facilement après son ablation. L'aspect perlé caractéristique est alors retrouvé sur le bourrelet périphérique.

Les variantes cliniques sont multiples :

- le cancer basocellulaire tatoué se présente comme une papule surélevée et pigmentée par points ;

- la forme sclérodermiforme a un aspect de cicatrice fibreuse indurée, parfois blanche et morphéiforme. L'extension profonde est plus importante que la partie visible ;
- l'ulcus rodens est une ulcération maligne, térébrante, creusant la peau du nez, du front, des oreilles, des sillons péri-auriculaires.

Devant toute lésion atypique et persistante de la peau, il faut penser à un cancer et rechercher les signes les plus caractéristiques, comme un aspect perlé, des télangiectasies, le siège en zone découverte et l'association à des kératoses actiniques. En cas de doute, il faut proposer une biopsie (*cf. infra*).

■ Carcinome épidermoïde

Les carcinomes épidermoïdes sont quatre fois moins fréquents que les basocellulaires. Ils se développent à partir des kératinocytes. Au plan histologique, la tumeur est plus ou moins différenciée avec formation de globes cornés caractéristiques. La classification de Broders de 1 à 4, est fondée sur le pourcentage de cellules différenciées, la forme la plus différenciée étant dite spinocellulaire. Leur évolution est plus rapide, parfois agressive et, dans ce cas, des métastases ganglionnaires et/ou pulmonaires sont possibles.

Les carcinomes épidermoïdes surviennent après 40 ans sur des lésions de kératoses actiniques, plus rarement en peau saine. Le siège est dans 85 % la tête, le cou et/ou le dos des mains et des bras. L'aspect est celui d'une tumeur bourgeonnante, indurée, saignant facilement, avec un centre ulcéré recouvert de croûtes. Lorsqu'il se développe sur une kératose et/ou une maladie de Bowen, les carcinomes épidermoïdes sont détectés avant une ulcération, une surélévation, une induration ou un saignement.

■ Méthodes de diagnostic

Le diagnostic est fortement suspecté par l'aspect clinique :

- évolution chronique lentement progressive ;
- lésion en général indolore ;
- résistance à l'application de topiques locaux ;
- modification d'une kératose actinique saignant ou ulcérée ou indurée ;
- aspect perlé d'un basocellulaire ;
- lésion ulcéro-bourgeonnante d'un spinocellulaire ;
- saignement spontané ou après grattage.

Les petites lésions doivent être examinées avec une loupe et un bon éclairage à la recherche d'un aspect perlé, d'une micro-ulcération, voire avec un dermatoscope.

Le diagnostic est affirmé par l'examen histologique après biopsie :

- la biopsie excisionnelle est l'ablation totale d'une lésion de petite taille et lorsque la laxité cutanée permet une suture immédiate. L'exérèse est effectuée sous anesthésie locale, au bistouri à lame, au-delà des limites macroscopiques. La plaie est suturée par approximation. La biopsie excisionnelle est à la fois une méthode de diagnostic et de traitement. L'examen histologique contrôle que l'excision est passée au-delà des limites microscopiques de la tumeur ;
- la biopsie incisionnelle est proposée pour les tumeurs trop larges pour être enlevée par une biopsie excisionnelle. Elle s'effectue avec une pince à biopsie, ou un bistouri, sur la berge d'une tumeur bourgeonnante ;
- la biopsie au trocart est adaptée à des lésions planes, étendues et aux kératoses. Le trocart a une extrémité tranchante, qui découpe une mince rondelle de 3 à 4 mm de peau, jusqu'au derme.

L'examen histologique confirme la malignité, définit le type histologique et précise la qualité de la chirurgie.

■ **Diagnostics différentiels**

L'anamnèse et l'aspect clinique identifient assez facilement les lésions inflammatoires (bourgeon charnu), les tumeurs bénignes (molluscums, adénomes), les verrues vulgaires et séborrhéiques, les nævi.

Le kérato-acanthome est un nodule cutané surélevé en forme de cratère avec un bourrelet périphérique entourant une dépression remplie d'un bouchon de kératine brune. Il se développe rapidement en un à trois mois sur des zones exposées au soleil et régresse spontanément. Le diagnostic différentiel est difficile avec un carcinome spinocellulaire et leur exérèse chirurgicale est recommandée.

Les mélanomes achromiques peuvent en imposer pour un cancer spinocellulaire bourgeonnant ; À l'inverse, certains basocellulaires sont tatoués. Il ne faut pas confondre un basocellulaire sclérodermiforme et une cicatrice hypertrophique ou chéloïde. Dans tous les cas douteux, une consultation spécialisée et une biopsie établissent le diagnostic définitif.

■ **Bilan et classification**

L'examen comprend la description de la tumeur, la mesure de la taille tumorale, la recherche d'une fixation aux structures sous-jacentes, d'adénopathies et d'autres localisations sur le revêtement cutané. Pour les cancers étendus de la face ou de type agressif, le bilan peut être complété par un scanner et une radiographie thoracique.

La classification TNM (tableau 7.II) s'applique seulement aux carcinomes, à l'exclusion des paupières, de la vulve et du pénis.

Tableau 7.II. Classification TNM des carcinomes cutanés (édition 1997, corrigée 1999)

Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Tumeur inférieure ou égale à 2 cm dans sa plus grande dimension
T2	Tumeur entre 2 et 5 cm dans sa plus grande dimension
T3	Tumeur supérieure à 5 cm dans sa plus grande dimension
T4	Tumeur envahissant les structures extradermiques (cartilage, squelette, muscle)

En cas de tumeurs simultanées multiples, le patient est classé dans la catégorie T la plus forte et le nombre de tumeurs est indiqué entre parenthèses, par exemple T2 (5).

■ **Traitement**

■ **Prévention**

Prévention primaire

Elle passe par l'éducation du public sur les risques d'une exposition solaire excessive. Les recommandations sont les suivantes :

- la protection solaire de la peau pour l'ensemble de la population et notamment pour les personnes ayant un phototype à risque ;

- une exposition progressive en début de vacances ;
- le port de vêtements légers et de chapeaux ;
- l'application renouvelée de crèmes solaires avec un coefficient de filtration des rayons UV proportionnel au phototype ;
- la limitation de l'exposition des enfants, plus particulièrement en milieu de journée et en surface réfléchissante (plage, navigation, randonnée et ski de montagne).

Prévention secondaire

Il s'agit d'un aspect essentiel de la prise en charge des cancers cutanés. Il est recommandé au patient traité pour un premier cancer, une auto-surveillance et un examen médical périodique de tout le revêtement cutané. Des photographies permettent de surveiller les personnes ayant des kératoses ou des lésions cutanées multiples. Les kératoses doivent être traitées avant leur transformation en cancers invasifs.

► Méthodes thérapeutiques

Cryothérapie et cryochirurgie

Ces méthodes dermatologiques utilisent le froid (produit par l'azote liquide) pour la destruction des tumeurs cutanées superficielles. Le contrôle histologique n'étant pas possible, la surveillance post-thérapeutique doit être stricte.

Chirurgie

L'exérèse de la lésion doit se faire en limites saines, avec une marge suffisante (minimum 5 mm). La perte de substance cutanée est réparée par suture et, pour les vastes tumeurs, par greffe, par lambeau local ou à distance. La qualité de l'exérèse est contrôlée par l'examen histologique de la pièce opératoire éventuellement de façon extemporanée. Si elle se révèle insuffisante, une reprise chirurgicale ou plus rarement une radiothérapie, est justifiée.

Pour un cancer de type sclérodermoïde ou pour une récurrence, l'exérèse chirurgicale est contrôlée par de multiples prélèvements et examen en extemporané (chirurgie micrographique de Mohs).

Les traitements par électrocoagulation ou par vaporisation laser peuvent être utilisés dans les kératoses et les carcinomes *in situ*, mais non dans les cancers infiltrants par absence de contrôle histologique de la qualité de destruction tumorale.

Curiethérapie interstitielle

La curiethérapie consiste en une implantation locale de fils d'iridium 192. Ce traitement nécessite une hospitalisation de quelques jours en secteur radioprotégé.

Radiothérapie externe

L'électronthérapie utilise les électrons émis par un accélérateur de particules, dont la propriété est d'être rapidement absorbés par les tissus et de réduire l'irradiation des structures sous-jacentes. L'électron thérapie est indiquée dans les cancers largement étendus en surface. La dose est de 60 à 70 Gy en six à huit semaines.

La radiothérapie superficielle (de contact) est moins utilisée depuis l'avènement de la curiethérapie.

Les tumeurs négligées ou récidivantes ou les loges de curages ganglionnaires sont des indications de radiothérapie externe exclusive ou postopératoire.

Chimiothérapie en application locale

Une pommade à base de 5-fluoro-uracile peut être utilisée sur les kératoses actiniques, sans effets systémiques, mais induisant une forte irritation cutanée.

■ Indications

Le traitement des kératoses est fondé sur la cryothérapie à l'azote liquide. La protection solaire (chapeau à large bord, crème filtrante) et la surveillance cutanée par le patient lui-même par son médecin ou son dermatologue est indiquée au minimum une fois par an.

Les cancers basocellulaires ont une évolution purement locale, toujours lente. Les atteintes ganglionnaires ou viscérales sont exceptionnelles. L'exérèse chirurgicale est le traitement le plus simple et le plus souvent choisi. La curiethérapie est efficace dans les cancers péri-orificiels, les paupières, l'angle interne de l'œil, le nez chez les personnes âgées ou en cas de récurrence après chirurgie. Le traitement des formes infiltrantes ou étendues, tels que l'ulcus rodens, des cancers sclérodermiformes, relèvent d'une exérèse chirurgicale large, si nécessaire avec reconstruction, et parfois avec radiothérapie postopératoire.

Les cancers épidermoïdes évoluent plus rapidement que les basocellulaires. Les rares métastases ganglionnaires sont cependant plus fréquentes pour les tumeurs siégeant sur les narines, le pavillon de l'oreille, le conduit auditif externe, les lèvres. Le risque ganglionnaire ou de métastases pulmonaires devient réel s'il se produit plusieurs récurrences locales. Les options thérapeutiques sont la chirurgie (tumeurs de toute taille et de toutes localisations avec ou sans adénopathie), la radiothérapie (tumeurs très invasives ou récidivantes après chirurgie ou si l'option chirurgicale est trop mutilante) ou les deux méthodes associées. Un curage ganglionnaire est indiqué en cas d'adénopathie pathologique.

■ Suivi

■ Pronostic

Les résultats sont excellents avec plus de 95 % de contrôle définitif. Les récurrences après traitement (5 %), se produisent sur des sites difficiles à traiter (nez, sillon rétro-auriculaire, commissure labiale) ou en cas de tumeurs de plus de 2 cm.

Les cancers épidermoïdes ont un potentiel plus élevé de récurrence locale, ce qui doit inciter à renforcer la surveillance post-thérapeutique.

La fréquence des récurrences ganglionnaires est faible, environ 10 %, et seulement dans les cancers épidermoïdes, mais altérant gravement les chances de guérison (taux de survie : 25 %).

La moitié des patients traités pour un cancer de la peau, présenteront un second cancer primitif, ce qui impose une longue surveillance. Il en est de même des patients ayant des lésions de kératose actinique.

■ Surveillance

L'examen médical comprend :

- l'inspection de la totalité du revêtement cutané, et des muqueuses de la cavité buccale chez le fumeur et l'alcoolique ;
- l'examen des kératoses à la loupe et avec un bon éclairage ;

- la palpation des aires ganglionnaires satellites après traitement d'un cancer spinocellulaire.

MÉLANOMES MALINS

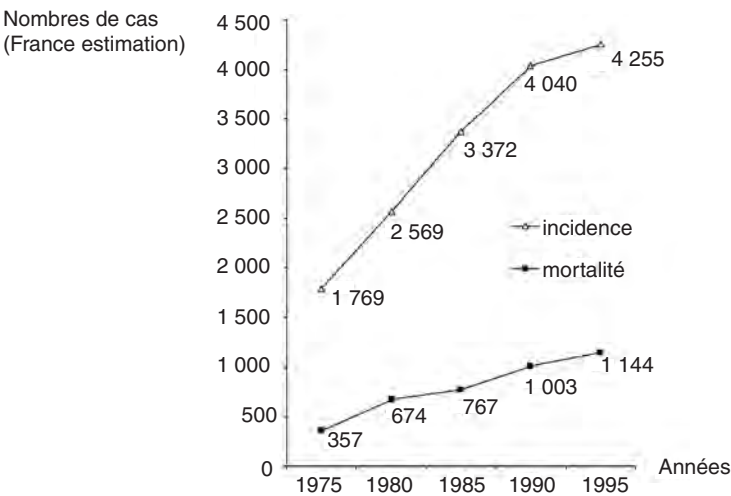
Les mélanomes malins (MM) sont des tumeurs de la peau qui se développent à partir des mélanocytes de la couche basale. Leur incidence en France, comme dans la plupart des pays occidentaux, a doublé dans les vingt dernières années. Le diagnostic précoce par l'information de la population, la sensibilisation des médecins et la prévention par la protection solaire sont des actions essentielles dans l'amélioration du pronostic.

Épidémiologie

Incidence

Les MM sont assez rares, représentant environ 2 % de l'ensemble des cancers. Ils sont plus fréquents chez la femme (60 %) que chez l'homme. (40 %). L'incidence des MM a progressé rapidement entre 1975 et 1985, puis s'est ralentie comme dans tous les pays occidentaux (fig. 7.1). Les taux en France sont deux fois moindres qu'au Danemark ou en Suède.

► Fig. 7.1. Évolution de l'incidence et de la mortalité des mélanomes malins. ►



Âge

Les mélanomes sont exceptionnels chez l'enfant. Le risque apparaît après la puberté, devient net après 25 ans et augmente régulièrement avec l'âge. Le maximum est entre 60 et 80 ans. Le pronostic est meilleur pour les femmes que pour les hommes.

Mortalité

La mortalité induite par les MM a suivi une croissance régulière, mais moins forte que l'incidence, ce qui suggère l'efficacité du diagnostic précoce.

Facteurs de risque

Exposition solaire • Elle constitue la cause principale de l'augmentation d'incidence des mélanomes malins. Les facteurs de risque ont été confirmés par de nombreuses études épidémiologiques :

- un *facteur racial* : le mélanome atteint plus souvent les sujets de race blanche, ayant les cheveux blonds ou roux, les yeux clairs, des éphélides (phototypes 2 et 3). Les phototypes 4 (méditerranéen), 5 et 6 (métis ou noirs) développent rarement des mélanomes, sauf au niveau de la paume et de la plante ;
- un *facteur géographique* : les mélanomes sont plus fréquents dans les pays proches de l'équateur, en particulier l'Australie. L'étude des migrations de population a confirmé un risque accru pour les gens de race blanche, ayant migré dans des zones géographiques de fort ensoleillement ;
- l'*intensité de l'exposition* augmente le risque, surtout les coups de soleil et l'exposition dans l'enfance. Les mélanomes surviennent sur les zones exposées, particulièrement le dos chez les hommes, les membres chez les femmes ;
- la *répartition anatomique* des mélanomes, sur les jambes pour les femmes et le dos pour les hommes, reflète les habitudes vestimentaires des personnes et les zones particulièrement exposées au soleil.

Nævus dysplasique • Les mélanomes peuvent se développer sur un nævus préexistant et apparaissent comme un modèle de cancérisation par étapes.

Nævus pigmentaire géant congénital • Le risque de dégénérescence est évalué à 20 à 30 %.

Mélanome familial • C'est une forme identifiée, mais le risque génétique est rare (4 %). Le syndrome des nævi dysplasiques est une maladie héréditaire à transmission dominante, où les personnes présentent des nævi multiples, plats, irréguliers et minces, de coloration variable. Les formes familiales sont avérées si deux sujets apparentés au premier degré sont atteints de mélanomes. Dans ce cas, l'examen de tous les membres de la famille et un dépistage annuel sont à proposer.

Pathologie

Types histologiques

Le mélanome est un cancer développé à partir des cellules pigmentées de la peau, les mélanocytes. Il existe quatre types de mélanomes cutanés.

Mélanome à extension superficielle (Superficial Spreading Melanoma, SSM)

Le SSM (70 %) présente dans un premier temps une lente extension superficielle, puis une phase d'extension verticale vers le derme.

Mélanome nodulaire (Nodular Melanoma, ou NM)

Le NM (10 à 15 %) est le mélanome le plus agressif, d'emblée en phase verticale et envahissant les ganglions lymphatiques régionaux.

Mélanome sur mélanose de Dubreuilh (Lentigo Malignant Melanoma, LMM)

Cette tumeur (10 à 15 %) se développe chez les personnes âgées, à partir d'une mélanose, le plus souvent située sur la pommette ou la tempe.

Mélanome lentigineux des extrémités (Acral Lentiginous Melanoma, ALM)

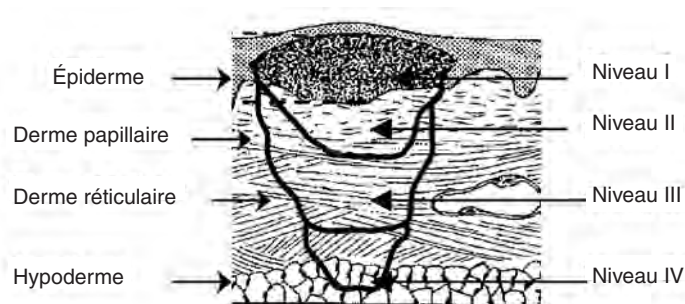
Cette tumeur se produit sur la plante des pieds et plus rarement sur la paume des mains. La tumeur est souvent négligée, volontiers agressive et infiltrante vers les structures sous-cutanées.

Évolution naturelle

Extension en surface et en profondeur

Les mélanomes de type SSM, LMM et ALM s'étendent dans l'épiderme (phase horizontale), puis dans le derme papillaire et réticulaire, enfin à la graisse sous-cutanée (phase verticale) (fig. 7.2). Les mélanomes nodulaires évoluent d'emblée verticalement. Le pronostic est d'autant plus mauvais que le niveau d'infiltration est élevé. Le meilleur facteur pronostique, l'index de Breslow, est la mesure au micromètre (exprimée en millimètres) de l'épaisseur maximale de la tumeur.

► **Fig. 7.2.** Représentation de l'envahissement de la peau selon la classification de Clark. ►



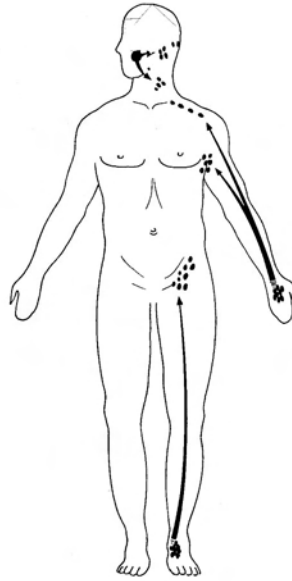
Extension lymphatique

Les ganglions régionaux sont envahis dans environ 20 % des mélanomes. Le risque d'atteinte lymphatique est corrélé avec l'index de Breslow. Il débute pour des tumeurs d'épaisseur supérieure à 0,75 mm et devient important au-delà de 4 mm. Les nodules en transit sont des métastases cutanées autour de la tumeur primaire ou sur le trajet des voies lymphatiques (fig. 7.3). Ils se présentent comme des nodules enchâssés dans le derme.

Métastases

Elles se localisent dans le poumon, le cerveau, le foie et plus rarement le squelette, le péritoine ou la plèvre. Le pronostic des métastases est grave. La médiane de survie est de sept mois, le taux de survie à un an des patients métastatiques étant de 25 %.

► **Fig. 7.3.** Extension ganglionnaire des mélanomes. ►



► **Diagnostic clinique**

Les patients consultent pour une lésion pigmentée de la peau d'apparition récente ou pour une modification d'un nævus ancien, avec prurit, saignement, excoriation, extension ou inflammation. Plus rarement, il s'agit d'une adénopathie chronique cervicale, axillaire ou inguinale ou la découverte fortuite d'une métastase, dont le mélanome primitif n'est pas constamment retrouvé.

Le diagnostic de mélanome est évoqué par l'aspect clinique et confirmé par un examen pathologique.

► **Aspects cliniques**

Les mélanomes sont à différencier des lésions bénignes pigmentées de la peau, nævus bénins, nævus dysplasiques, nævus dermique, nævus juvéniles, angiomes, cancers basocellulaires tatoués, etc. L'examen à la loupe avec une bonne lumière est essentiel pour dépister un mélanome, voire à l'aide d'un dermatoscope.

Les signes évocateurs de mélanome sont résumés dans l'acronyme suivant (l'« abécédaire ») :

- A pour Asymétrie ;
- B pour Bords irréguliers. Un nævus est arrondi ou ovalaire, à bords nets ;
- C pour Couleur hétérogène marron clair et foncé, bleu noir ou rose bordé de noir. Les nævi sont en principe monochrome ;
- D pour Diamètre supérieur à 6 mm. Les nævi sont de taille le plus souvent inférieure.

Aucun de ces signes n'est pathognomonique et le diagnostic est parfois difficile avec des nævi atypiques, qui peuvent être polychromes et irréguliers. En cas de doute, une biopsie-exérèse est recommandée, de même que pour toute modification d'un nævus, prurit, saignement, ulcération, changement de couleur ou de taille.

► Signes particuliers des mélanomes à extension superficielle (SSM)

Les SSM surviennent le plus souvent sur un naevus préexistant congénital ou non, récemment modifié. Le SSM s'observe à tout âge, mais il est exceptionnel avant la puberté. C'est une lésion irrégulière, plane, de couleur beige à brun, avec parfois des zones dépigmentées « *zones de régression* ». La surface devient nodulaire, lorsque la tumeur est en phase verticale.

► Signes du mélanome nodulaire (NM)

Le NM se développe rapidement, le plus souvent en peau saine et en zones non exposées, particulièrement le tronc. Le NM est une lésion saillante, de couleur noire ou brune, parfois ulcérée en surface et saignante, parfois entourée d'un halo inflammatoire.

► Signes du mélanome sur mélanose de Dubreuilh (LMN)

La mélanose survient chez des personnes âgées, de plus de 50 ans, sur la face, et précède de 5 à 15 ans l'apparition du mélanome. Il s'agit d'une plaque polychrome, beige ou brune, mince, s'étalant progressivement sur la pommette, ou la tempe. Le mélanome se traduit par un épaissement ou un bourgeonnement.

► Signes du mélanome lentigineux acral (ALM)

L'ALM survient sur les plantes, la paume ou la racine des ongles. Le diagnostic est souvent tardif, devant une pigmentation irrégulière de surface, une induration plus profonde, un bourgeonnement ou une ulcération.

Le mélanome péri-unguéal est à différencier d'un hématome sous-unguéal ou d'un panaris péri-unguéal. Il se présente comme une tâche débordant le lit de l'ongle, vers la matrice où se produit un bourgeon charnu, rosé ou rouge. Un reflet grisâtre et un débord matriciel brunâtre (signe de Hutchinson) doivent alerter.

► Méthodes de diagnostic

Le diagnostic repose sur les caractères cliniques, la recherche des facteurs de risque et au moindre doute sur une biopsie et un examen pathologique.

► Biopsie excisionnelle

La biopsie excisionnelle est l'exérèse complète de la lésion avec des marges de 5 mm, allant jusqu'à l'hypoderme. L'exérèse est le plus souvent elliptique et pratiquée au bistouri à lame. La laxité cutanée doit permettre une suture immédiate.

► Biopsie incisionnelle

Elle est indiquée pour les lésions pigmentées trop larges pour être enlevée par une biopsie excisionnelle, au scalpel sur la berge de la lésion, ou par trocart (*punch-biopsie*). Pour une lésion unguéale ou péri-unguéale, l'ablation de l'ongle et un prélèvement sur le sillon et la matrice sont souvent nécessaires. L'examen histologique est toujours effectué en différé, jamais en extemporané. Il confirme le diagnostic, précise le type histologique, définit les critères du pronostic.

► Diagnostic différentiel

Les mélanomes posent le problème des lésions pigmentées de la peau, mais certains sont achromiques.

► Tumeurs non mélanocytaires

Le tableau 7.III montre les caractères cliniques les différenciant des mélanomes malins.

Tableau 7.III. Caractères cliniques des lésions pigmentées non mélanocytaires, bénignes et malignes

Lésions	Caractères cliniques
Verrue séborrhéique	Verrue plane ou en saillie, brunâtre ou jaunâtre, grasse, non infiltrée
Fibrome dermique	Nodule brun, arrondi ou ovale, lisse, ferme ou dur, enchâssé dans le derme
Adénome apocrine	Nodule en dôme, bleuté, translucide, de la région orbitaire
Kératoses actiniques	Plaques grises ou jaunes, parfois érythémateuses, recouvertes de squames et de croûtes, sur les zones exposées
Cancer basocellulaire tatoué	Nodules en saillie, pigmentés par points, avec aspect perlé

► Tumeurs mélanocytaires

Les nævi sont extrêmement fréquents, chez l'adolescent et l'adulte jeune. Leur reconnaissance est en général aisée par les critères cliniques définis par l'Abécédaire (cf. *supra*). Les nævi dysplasiques peuvent être large de 1 à 2 cm avec des bords irréguliers, mais ils sont en général monochrome plans et sans épaissement ou ulcération (tableau 7.IV). En cas de doute, une exérèse biopsie est indiquée.

Tableau 7.IV. Caractères cliniques des tumeurs pigmentées mélanocytaires

Lésions mélanocytaires	Caractères cliniques
Nævus dysplasiques	Symétrie, bords réguliers, couleur homogène, taille < 6 mm
Folliculite sous-dermique	Nævus ancien, présence de poils, halo inflammatoire régression rapide
Nævus juvénile de Spitz	Enfant avant 10 ans, papule rose ou rouge, hyperpigmentée bien circonscrite, lisse
Nævus bleu	Sujet jeune, papule bleu foncé, bien circonscrite, lisse
Halo nævus de Sutton	Nævus ancien ou congénital, entouré d'un halo dépigmenté

► Cas des mélanomes achromiques

Ils peuvent être confondus avec un carcinome épidermoïde, un botryomycome (granulome sur corps étranger ou suppuration chronique), une tumeur neuro-endocrine. Un reflet grisâtre ou bleuté doit orienter vers un mélanome. Dans tous ces cas, une biopsie et une histologie sont indispensables.

► **Bilan d'extension, classification**

► **Bilan local**

Il comporte la mesure de la tumeur et la recherche d'une ulcération, d'un aspect inflammatoire, de métastases en transit (nodules de perméation sur le trajet des voies lymphatiques) d'une adénopathie régionale et l'examen de tout le revêtement cutané à la recherche d'une seconde lésion.

► **Bilan d'extension**

Il est particulièrement indiqué en cas d'atteinte ganglionnaire régionale. Il comprend la palpation du foie et des creux sus-claviculaires, une échographie hépatique et une radiographie thoracique. Dans les stades évolués, on peut prescrire, en cas de troubles fonctionnels, une échographie abdominale, un TDM de l'encéphale ou une scintigraphie osseuse. Il n'y a pas en routine de marqueur sérique utile.

► **Classification**

La classification de l'AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) est la plus utilisée :

- stade IA : mélanome localisé d'épaisseur inférieure ou égale à 0,75 mm ;
- stade IB : mélanome localisé épaisseur comprise entre 0,76 et 1,5 mm ;
- stade IIA : mélanome localisé épaisseur comprise entre 1,6 et 4 mm ;
- stade IIB : mélanome localisé épaisseur supérieure à 4 mm ;
- stade III : métastase(s) ganglionnaire(s) dans le territoire de drainage ou moins de cinq métastases en transit ;
- stade IV : métastase(s) ganglionnaire(s) volumineuse(s), ou fixée(s) à la peau, ou métastases à distance.

► **Pronostic**

L'épaisseur de la tumeur (index de Breslow) est le paramètre le plus fiable et indépendant, le seuil de pronostic réservé étant fixé à 1,5 mm.

Les autres facteurs de mauvais pronostic sont les suivants :

- une atteinte du tronc ou de la tête ;
- l'âge supérieur à 40 ans ;
- le sexe masculin ;
- en cas d'atteinte ganglionnaire, un nombre de ganglions positifs supérieur à cinq (taux de survie 15 %) ;
- en phase métastatique, un nombre élevé de sites (médiane de survie de deux à sept mois si plus de trois sites).

► **Traitement**

► **Prévention, dépistage**

Prévention primaire

Elle passe par la protection solaire, en évitant les expositions prolongées ou le bronzage artificiel par les lampes à UV, en protégeant la peau par des vêtements, un chapeau, une crème solaire.

Diagnostic précoce

Il repose sur la recherche par l'inspection de tout le revêtement cutané des formes localisées et superficielles.

► Principes du traitement des mélanomes stade I et IIA

Chirurgie de la tumeur primitive

L'exérèse chirurgicale est le traitement de base. Depuis la conférence de consensus de 1995, les marges de sécurité autour du mélanome sont définies selon le stade :

- marge de 1 cm pour les tumeurs d'épaisseur inférieure ou égale à 1 mm ;
- marge de 2 cm pour les tumeurs entre 1 et 2 mm ;
- marge de 3 cm pour les tumeurs supérieures à 3 mm.

La fermeture cutanée est obtenue par suture directe, par une greffe de peau, par un lambeau local, myocutané ou libre.

Curage ganglionnaire

Pour les patients de stade I et II, (absence de ganglions pathologiques ou N0), le curage de principe est contre-indiqué, car le risque ganglionnaire est faible dans cette situation, et un essai randomisé n'a pas démontré d'effets sur la survie. Selon la même étude, le sous-groupe susceptible de bénéficier d'un curage de principe et d'un traitement adjuvant en cas de N⁺ microscopique, concerne les malades dont l'index de Breslow est entre 1,5 et 4 mm (stade IIA).

Par ailleurs, la technique du « ganglion sentinelle » permet de réduire les séquelles du curage, grâce au prélèvement sélectif du premier ganglion susceptible d'être envahi. Si le ganglion sentinelle est indemne, il n'y a pas d'indication à un curage, s'il est atteint le curage et un traitement adjuvant sont proposés. Le repérage est effectué par injection de colorant ou de substance radioactive résorbée par voie lymphatique.

► Principes du traitement des patients de stade IIB et III

En cas d'adénopathie régionale, un curage complet est justifié. Le pronostic des patients avec envahissement ganglionnaire est médiocre, entre 30 et 40 % de survie globale à 5 ans. Les options de traitement adjuvant sont les suivantes :

- pas de traitement adjuvant ;
- radiothérapie postopératoire sur le lit de curage ganglionnaire ;
- immunothérapie par interféron (IFN α 2b) ;
- mono- ou polychimiothérapie comportant le DTIC.

Une seule étude randomisée (ECOG, 2000) a montré à ce jour que les patients ayant un mélanome de stade IIB, (N⁺ microscopique) et de stade III (N⁺ clinique), ont eu après immunothérapie (IFN α 2b à hautes doses pendant un an) une amélioration de la survie sans rechute et de la survie globale par rapport au groupe des patients ayant eu une simple surveillance postopératoire. Les effets toxiques de l'interféron sont à prendre en considération : asthénie, myélotoxicité, hépatotoxicité. Des études en cours testent des doses faibles d'interféron en traitement adjuvant après chirurgie, avec des résultats encourageants.

► Principes du traitement des patients de stade IV

Le traitement a une visée palliative avec plusieurs options. Le pronostic reste sombre, malgré des progrès thérapeutiques.

Chimiothérapie

Le mélanome malin est modérément chimiosensible. Le médicament le plus actif est la dacarbazine (*Déticène*) avec des taux de réponse de l'ordre de 20 %. Les rémissions complètes sont rares. La fotémustine est un nouveau médicament (nitroso-urée) pouvant constituer une alternative au *Déticène*.

Les polychimiothérapies combinent la dacarbazine et d'autres médicaments, cisplatine (CDDP), vincristine, fotémustine, avec des taux de réponse objective de 40 et 50 %, sans qu'il soit prouvé en terme de survie globale, une nette supériorité des polychimiothérapies sur la monochimiothérapie.

Immunothérapie

Deux agents biologiques, l'interleukine (IL-2) et l'interféron α (IFN α) ont montré une certaine efficacité avec des taux de réponse en monothérapie d'environ 20 %. Ces médicaments sont utilisés seuls ou associés à une chimiothérapie. Leur toxicité est importante. De nombreux protocoles sont utilisés. La chimio-immunothérapie (IL-2/CDDP) semble montrer de meilleurs taux de réponse et davantage de réponses complètes et prolongées (10 %) que l'immunothérapie seule.

Chirurgie des métastases

La résection chirurgicale de métastases du foie, du cerveau ou du poumon, est indiquée devant une localisation unique, de croissance lente et survenant après un intervalle long.

Place de la radiothérapie

La radiothérapie a un rôle palliatif dans le traitement d'une récurrence locale, de métastases en transit ou de métastases viscérales (os, cerveau).

■ Suivi

■ Résultats

Les taux de survie à 5 ans sont corrélés aux stades de la classification AJCC :

- stade I, entre 95 et 100 % ;
- stade II, entre 70 et 80 % ;
- stade III, entre 30 et 40 % ;
- stade IV, inférieurs à 5 %.

Pour une majorité de patients atteints de mélanomes localisés (stade I et II) et, à un degré moindre, pour ceux en évolution ganglionnaire (stade III), la chirurgie et un traitement adjuvant approprié peuvent garantir une survie sans rechute acceptable.

Au stade métastatique, le mélanome malin reste une maladie grave, 90 % des malades ne survivant pas à 3 ans.

■ Objectifs de la surveillance

Les objectifs sont :

- dépister une récurrence locale ou ganglionnaire accessible à un traitement chirurgical ;
- dépister un second mélanome malin ;

- éduquer les membres de la famille du patient atteint, en vue d'une prévention primaire et de la protection solaire ;
- traiter les effets tardifs des traitements, en particulier le lymphœdème des membres inférieurs, fréquents après curage inguinal.

Le dépistage précoce des métastases reste décevant, en l'absence de thérapie efficace.

► Modalités de la surveillance (tableau 7.V)

L'examen clinique est essentiel ; il doit être complet et répété. L'auto-surveillance doit être enseignée au malade.

Patients de stade I

Surveillance clinique locale, ganglionnaire et de l'ensemble du revêtement cutané tous les six mois pendant deux ans ; puis tous les ans et à vie (récidives tardives).

Patients de stade II et III

Surveillance clinique trimestrielle pendant un an, semestrielle pendant deux ans, puis annuelle.

Les examens complémentaires de surveillance sont prescrits en fonction des signes d'appel (conférence de consensus de décembre 1999).

Tableau 7.V. Grille de surveillance des patients traités pour mélanome malin (ANAES et SOR FNCLCC)

	1 à 4 ans	5 à 10 ans	Le reste de la vie
Examen clinique : Indice Breslow < 1,5 mm Indice Breslow > 1,5 mm ou niveau IV Clark IV	Tous les 6 mois Tous les 3 mois	Tous les 6 mois Tous les 6 mois	Tous les ans Tous les ans
RP Échographie abdominale TDM thoracique ou abdominale ou cérébrale Scintigraphie osseuse	Selon les symptômes		

Points clés

Cancers épithéliaux

- Cancers humains les plus fréquents, ils surviennent préférentiellement chez les personnes de plus de 60 ans et sur les zones exposées au soleil, qui est le principal facteur étiologique. Le traitement est la chirurgie et/ou la radiothérapie. Les métastases sont exceptionnelles et le pronostic excellent.
- Aspects cliniques :
 - carcinome basocellulaire : la lésion typique est un nodule cutané translucide avec de fines télangiectasies, siégeant sur les régions cutanées découvertes ;
 - carcinome épidermoïde : l'aspect est celui d'une tumeur bourgeonnante, indurée et saignant facilement. Moins fréquent que le précédent, l'évolution est plus rapide, parfois agressive.
- Diagnostic : le diagnostic est affirmé dans tous les cas par l'examen histologique après biopsie.
- La prévention : repose sur l'éducation du public vis-à-vis des risques de l'exposition solaire excessive, sur l'auto-surveillance et sur l'examen médical périodique du revêtement cutané chez les personnes à risque.
- Traitement : les traitements sont l'exérèse chirurgicale, la curiethérapie, plus rarement la radiothérapie externe (électrons). Les résultats sont excellents avec plus de 95 % de contrôle définitif. La moitié des patients traités pour un cancer de la peau, présenteront un second cancer cutané distinct, ce qui impose une longue surveillance.

Mélanomes

- Les mélanomes représentent 5 à 10 % des cancers de la peau. Leur incidence a doublé dans les vingt dernières années. Le diagnostic précoce par l'information de la population, la sensibilisation des médecins et la prévention par la protection solaire, sont des actions essentielles dans l'amélioration du pronostic.
- Il existe quatre types de mélanomes cutanés :
 - mélanome à extension superficielle (*Superficial Spreading Melanoma*, SSM) ;
 - mélanome nodulaire (*Nodular Melanoma*, ou NM) ;
 - mélanome sur mélanose de Dubreuilh (*Lentigo Malignant Melanoma*, LMM) ;
 - mélanome lentigineux des extrémités (*Acral Lentiginous Melanoma*, ALM).
- Diagnostic : les signes évocateurs de mélanome sont résumés dans l'Abécédaire. Le diagnostic est obtenu par une biopsie et un examen pathologique qui précise le type histologique et définit les critères du pronostic.
- Bilan d'extension : il comprend la palpation des aires ganglionnaires satellites, du foie, complétée d'une échographie hépatique et une radiographie pulmonaire.
- Traitement :
 - stade I et IIA : exérèse chirurgicale avec des marges définies selon l'index de Breslow sans évidemment ganglionnaire de principe ;

❗ **Points clés (suite)**

- stade IIB et III : un évidement ganglionnaire complète l'exérèse de la tumeur primitive ;
- stade IV : le traitement est alors palliatif (immunothérapie, chimiothérapie, association).
- Suivi des patients : surveillance clinique locale, ganglionnaire et de l'ensemble du revêtement cutané. Les examens complémentaires de surveillance ne sont prescrits qu'en cas de symptômes d'appel.

- ▮ TUMEURS DU COLON ET DU RECTUM
- ▮ TUMEURS DE L'ESTOMAC
- ▮ TUMEURS DU FOIE, PRIMITIVES OU SECONDAIRES
- ▮ TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE
- ▮ TUMEURS DU PANCRÉAS
- ▮ CANCERS DU CANAL ANAL

▮ TUMEURS DU COLON ET DU RECTUM¹

Le cancer colorectal est une maladie fréquente qui pose un problème important de santé publique. Plus des deux tiers des tumeurs sont localisées dans le côlon ; le reste dans le rectum. La prise en charge des cancers colorectaux repose sur la chirurgie mais, au cours de ces dix dernières années, la place de la radiothérapie et de la chimiothérapie s'est largement affirmée. Le taux de guérison est voisin de 50 % tous stades confondus. Les progrès viendront de l'amélioration des moyens thérapeutiques en cours mais aussi, en grande partie, de l'amélioration du dépistage et du diagnostic précoce.

▮ ***Épidémiologie***

▮ **Incidence**

L'un des cancers les plus fréquents

L'incidence du cancer colorectal en France est de 33 500 nouveaux cas par an. Il s'agit d'une incidence très élevée puisqu'il s'agit du premier cancer pour l'ensemble des deux sexes ; soit le troisième cancer chez l'homme (après le cancer de la prostate et le cancer du poumon) et le deuxième cancer chez la femme (après le cancer du sein). Il représente 15 % de l'ensemble des cancers ; sa prévalence est estimée à 190 400 cas.

Variations géographiques

Dans le monde, le cancer colorectal représente le quatrième cancer le plus fréquent et il existe des variations importantes d'incidence suivant les pays, allant de 3,4/100 000 en Afrique noire à 36/100 000 sur la côte Nord-Ouest des États-Unis. Ainsi, dans les pays occidentaux développés, une personne sur vingt présente ou présentera un cancer colorectal au cours de son existence.

1. Item n° 148. Tumeurs du colon et du rectum.

Évolution au cours du temps

Alors que l'incidence du cancer colorectal reste stable, voire en légère augmentation depuis une dizaine d'années, il semble exister une diminution progressive de fréquence des tumeurs distales au profit de la région colocoloecale proximale. Ainsi moins de 60 % des cancers colorectaux sont accessibles à l'heure actuelle à une rectosigmoïdoscopie.

► Âge, sexe

Il existe une légère prédominance masculine (54 % chez l'homme). L'âge moyen lors du diagnostic est de 68 à 70 ans ; plus de 90 % des tumeurs surviennent après 50 ans.

► Mortalité

Avec une mortalité de près de 50 %, le cancer colorectal est responsable, en France, de 16 000 décès par an (deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du poumon), soit un taux brut de mortalité de 26 à 30/100 000.

► Facteurs de risque

Facteurs alimentaires

Bien qu'il ne soit toujours pas possible d'isoler des facteurs carcinogénétiques indiscutables, l'analyse des données descriptives de l'épidémiologie est très largement en faveur de la responsabilité prédominante des habitudes alimentaires : il apparaît que les alimentations riches en graisses et viandes et pauvres en fibres végétales constituent des facteurs de risque. Plusieurs hypothèses pathogéniques ont été proposées : action de la microflore intestinale et de ses produits de dégradation, dérivés du cholestérol susceptibles d'être mutagènes, produits de la combustion alimentaire comme le benzopyrène, effets des acides biliaires dont la production augmente avec l'ingestion de matières grasses, insuffisance d'apport alimentaire calcique empêchant la neutralisation des acides biliaires et enfin hyperalcalinité des selles favorisant l'effet éventuel des acides biliaires. Quoi qu'il en soit, il reste difficile de proposer des stratégies de prévention primaire au-delà du respect des règles simples d'équilibre alimentaire (lutte contre la sédentarité et la surcharge pondérale, régime riche en légumes verts et moindre en graisses animales).

Facteurs cliniques

En revanche, il existe des éléments cliniques de risque des cancers coliques permettant une prévention secondaire efficace.

Syndromes de prédisposition héréditaire au cancer colorectal •

La polypose adénomateuse familiale (PAF) et le syndrome de Lynch, dit syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) sont des affections génétiques, héréditaires, de transmission autosomique dominante (le risque de transmission est donc de 50 % pour chaque enfant), liées à une mutation germinale d'un gène. Elles se caractérisent par un très haut risque de développement de cancer colorectal (70 à 100 %) à partir de l'âge de 20 ans (40 ans en moyenne). Rares, ces syndromes ne sont responsables, au maximum, que de 5 % de l'ensemble des cancers colorectaux.

La PAF se caractérise par le développement, au cours de la deuxième décennie, d'au moins cent polypes adénomateux dans le côlon dont la dégénérescence carcinomateuse est inéluctable. Le seul traitement est la coloproctectomie ou la colectomie préventive.

Le syndrome de Gardner en est une variante, associant des tumeurs desmoïdes et des tumeurs bénignes osseuses.

Le syndrome HNPCC se caractérise, outre le risque majeur de cancer colorectal (prédominant dans le côlon droit), par un risque accru de cancers extracoliques de type endomètre, urothélium, grêle...

Antécédents familiaux hors syndromes génétiques • Pour les cancers colorectaux qui sont de présentation sporadique (et qui représentent la grande majorité), il existe cependant un doublement du risque chez les apparentés au premier degré (parents, fratrie, enfants) d'un patient porteur d'une tumeur rectocolique. Ce risque relatif augmente avec le nombre de cas familiaux et la précocité des cas (risque relatif de 4 si l'âge de survenue du cas familial est inférieur à 45 ans ou s'il existe deux cas familiaux de cancer colorectal, risque relatif à peine supérieur à 1 si l'âge de survenue du cas familial est supérieur à 60 ans...).

Maladies intestinales • Plusieurs maladies ou antécédents personnels pathologiques augmentent le risque de survenue d'un cancer colo-rectal.

RCH et maladie de Crohn • Les maladies intestinales inflammatoires comme la recto-colite hémorragique (RCH) augmentent d'environ 30 fois le risque normal de cancer colique. Ainsi, les patients porteurs d'une pancolite depuis plus de 30 ans ont plus de 35 % de risques de développer un cancer colique, le risque étant encore plus grand quand la maladie est apparue dans l'enfance. Il est à remarquer que dans ce cadre étiologique particulier, les tumeurs sont souvent multifocales (20 %) et proximales coliques droites (50 %). De même, la maladie de Crohn colique augmente le risque tumoral, les tumeurs siégeant dans les portions atteintes par la colite.

Antécédent personnel de cancer colorectal • L'adénocarcinome intestinal précessif constitue un facteur de risque net de second cancer colique, trois fois supérieur à la normale.

Antécédent personnel de polypes • Il s'agit des polypes adénomateux intestinaux, le plus souvent tubulaires, parfois vilieux. Les premiers sont souvent multiples, les seconds ont un risque de dégénérescence au moins 4 fois supérieur à celui des polypes adénomateux tubulaires. Il est acquis que plus volumineux est le polype, plus grand est le risque de survenue d'un cancer et que l'existence d'un polype augmente 5 fois le risque de cancer par rapport à un intestin normal.

Âge • Enfin, l'âge constitue un facteur de risque évident, la survenue en dehors de facteurs de risques particuliers d'un cancer colorectal avant 40 ans étant exceptionnelle (< 3 %).

Groupes à risque

On distingue ainsi, en fonction de ces facteurs de risque, trois groupes d'individus de risque variable, justifiant d'un dépistage adapté (tableau 8.I).

Tableau 8.I. Groupes à risque de cancer colorectal (conférence de consensus 1998)

Groupe à risque moyen	Tout sujet de plus de 50 ans (n'appartenant pas aux deux autres groupes)
Groupe à risque élevé	ATCD personnel de polype, de cancer colorectal, de maladie de Crohn, de rectocolite hémorragique ATCD familial de cancer colorectal
Groupe à risque très élevé	Polypose adénomateuse familiale Syndrome HNPCC

► **Pathologie**

► **Types histologiques**

Macroscopie

La forme macroscopique la plus fréquente est une tumeur ulcérovégétante ; les formes infiltrantes sont rares. Le développement des tumeurs colorectales à partir d'anomalies polypoïdes explique leur croissance endoluminale souvent hémorragique, mais leur extension latérale rend compte de la sténose progressive voire de la perforation pariétale.

Microscopie

Le type histologique le plus fréquent est l'adénocarcinome (95 %), développé aux dépens de l'épithélium des glandes de Lieberkühn. Il existe des formes particulières comme l'adénocarcinome mucineux ou colloïde (10 %) ou les carcinomes indifférenciés, rares.

► **Évolution naturelle**

Extension locale

L'invasion locale des adénocarcinomes coliques se fait de façon à la fois intramurale et circonférentielle en particulier en suivant la sous-muqueuse. Dans l'épaisseur pariétale l'extension se fait à travers la *muscularis mucosæ*, puis la sous-muqueuse, la musculeuse, la séreuse et enfin la graisse péricolique et les organes de voisinage.

Extension lymphatique

Elle débute par les adénopathies péricoliques voisines du site tumoral ; pour le rectum, elle intéresse en premier les ganglions péri-rectaux présents dans la graisse du mésorectum le long du pédicule mésentérique inférieur. Ensuite, elle atteint les ganglions situés le long des collecteurs satellites des vaisseaux sanguins qui sont envahis de proche en proche, les solutions de continuité étant rares sauf pour le bas rectum. L'envahissement ganglionnaire est d'autant plus fréquent que le grade tumoral est élevé.

Extension hématogène

L'extension hématogène est une éventualité précoce dès que la tumeur est invasive. L'essentiel du côlon et du rectum est de drainage veineux porte à destination hépatique, sauf la moitié distale du rectum qui possède un double drainage, porte et cave, par l'intermédiaire des veines hémorroïdales inférieures et moyennes à destination pulmonaire. Le site métastatique le plus fréquent est donc le foie, puis en deuxième position les poumons.

► **Diagnostic**

► **Symptômes**

Les cancers coliques peuvent s'accompagner de douleurs intermittentes, de nausées ou de vomissements, mais sont le plus souvent révélés par un syndrome hémorragique bas ou une complication mécanique à type d'occlusion ou de perforation. L'obstruction tumorale est classiquement de topographie sigmoïdienne dans un contexte de constipation d'aggravation progressive. La per-

foration peut être aiguë ou chronique, dans ce dernier cas avec éventuelle constitution d'une fistule dans un organe creux de voisinage comme la vessie. Les cancers rectaux et recto-sigmoïdiens sont plus souvent symptomatiques que les cancers coliques. La rectorragie de sang rouge est le signe le plus fréquent, obligeant à un contrôle endoscopique systématique surtout quand le sang est mêlé aux selles. Il peut s'y associer une constipation avec diarrhée alternée, une réduction du calibre des selles et, dans les stades évolués, un ténesme, des épreintes, des troubles urinaires à type de rétention, une douleur périnéale à la station assise, un œdème unilatéral des membres inférieurs.

Les cancers colorectaux peuvent être révélés, dans environ 10 % des cas, par leur extension métastatique, essentiellement hépatique, de découverte fortuite le plus souvent.

► Biologie

Le syndrome hémorragique peut être patent ou microscopique, révélé par une anémie sidéropénique parfois profonde, compliquée d'asthénie ou de défaillance cardiorespiratoire.

► Méthodes du diagnostic

Le diagnostic du cancer colorectal repose sur la coloscopie qui permet de visualiser la tumeur, de la localiser, de réaliser des biopsies de confirmation diagnostique ; mais aussi d'en apprécier le caractère sténosant et/ou hémorragique et de rechercher des lésions associées (autre localisation tumorale synchrone ou polype).

► Évaluation préthérapeutique

► Bilan

L'essentiel de l'évaluation clinique d'un cancer colorectal a pour but, d'une part de détecter une éventuelle extension métastatique, d'autre part d'évaluer l'opérabilité de la tumeur et du patient. Il est ainsi habituel de pratiquer :

- un examen clinique complet recherchant une masse abdominale palpable, une hépatomégalie, une ascite, une adénopathie sus-claviculaire. Une coloscopie totale est indispensable pour éliminer une deuxième tumeur synchrone ;
- pour les cancers rectaux bas, le TR, parfois réalisé sous anesthésie générale, permet de préciser la topographie exacte par rapport à la marge anale, la mobilité par rapport aux parois pelviennes, l'existence éventuelle d'adénopathies palpables dans le mésorectum. Dans ce cadre, l'échographie endorectale peut contribuer à préciser le volume tumoral et son infiltration pariétale ;
- les examens complémentaires radiologiques comportent un cliché thoracique et, pour les cancers rectaux, un examen tomodensitométrique à la recherche d'adénopathies iliaques et/ou d'une extension aux organes pelviens de voisinage. La recherche de localisations hépatiques infracliniques est au mieux réalisée par l'échographie ;
- l'exploration biologique se limite aux constantes biologiques hépatiques et au dosage de l'ACE dont le taux éventuellement élevé avant le traitement peut être utile pour la surveillance post-thérapeutique.

► **Classification**

Compte tenu de la difficulté de l'appréciation clinique des adénocarcinomes rectocoliques, sauf pour les tumeurs basses accessibles au TR, l'essentiel des classifications est fondé sur les données de l'analyse anatomopathologique de la pièce opératoire. Plusieurs classifications ont été successivement proposées, chacune tentant de cerner au mieux le pronostic vital en fonction de l'infiltration intrapariétale. Il est à remarquer que l'existence d'adénopathies métastatiques, même situées dans ou au contact proche de la paroi colique, altère profondément le pronostic vital essentiellement par le biais des métastases à distance. Même si la classification actuellement recommandée est la classification TNM (tableau 8.II), en pratique d'autres classifications restent encore souvent utilisées.

Tableau 8.II. Classification TNM des cancers colorectaux

Code	Description
Tis	Carcinome <i>in situ</i> purement muqueux
T1	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculuse (sans la dépasser)
T3	Tumeur envahissant la sous-séreuse ou l'espace péirectal en zone sous-péritonéale
T4	Tumeur ayant perforé le péritoine viscéral ou envahissant directement les organes de voisinage
N0	Pas de localisation ganglionnaire décelée
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions péricoliques ou péirectaux
N2	Métastases dans 4 ou plus des ganglions péricoliques ou péirectaux
M0	Absence de métastase à distance
M1	Métastase(s) à distance

• **Classification de Dukes**

- Dukes A : T1-T2, N0, M0 (tumeur limitée à la paroi musculuse) ;
- Dukes B : T3-T4, N0, M0 (tumeur dépassant la paroi musculuse) ;
- Dukes C : T indifférent, N1-N2, M0 (envahissement ganglionnaire) ;
- Dukes D : T indifférent, N indifférent, M1 (métastases).

Classification d'Aster et Coller • Elle a subdivisé la classification précédente pour mieux la faire correspondre au TNM, ce qui donne :

- MAC A : T1 N0 M0 ;
- MAC B1 : T2 N0 M0 ;
- MAC B2 : T3 N0 M0 ;
- MAC B3 : T4 N0 M0 ;
- MAC C1 : T2 N1-N2 M0 ;
- MAC C2 : T3-T4 N1-N2 ;
- MAC C3 : T4 N1-N2 M0.

► **Paramètres du pronostic**

Le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 40 à 50 % maximum (meilleure pour les cancers du côlon que pour ceux du rectum). Le pronostic est essentiellement dépendant du stade tumoral (tableau 8.III). Parmi les stades non métastatiques, l'envahissement ganglionnaire est un facteur déterminant.

De façon plus accessoire d'autres facteurs pronostiques ont été identifiés :

- sur le plan clinique : l'occlusion, la perforation tumorale, la qualité de l'exérèse chirurgicale... et donc du chirurgien (notamment pour le cancer du rectum), le sexe masculin, etc. ;
- sur le plan tumoral : le grade de différenciation, l'engainement périnerveux, la présence d'embols lymphatiques ou veineux, l'aneuploïdie, une mutation de p53, la perte du gène DCC, etc.

Tableau 8.III. Taux de survie des cancers colorectaux en fonction du stade tumoral

Stade (fréquence)	Survie à 5 ans
Stade I (12 %)	90 à 97 %
Stade II (38 %)	65 à 80 %
Stade III (25 %)	25 à 60 %
Stade IV (20 %)	< 5 %

► **Traitement**

► **Prévention**

La prévention doit être adaptée au niveau de risque (*cf. supra*).

Groupe à risque moyen (population générale de plus de 50 ans)

La relative lenteur de croissance des cancers colorectaux explique en grande partie l'efficacité déterminante du diagnostic précoce facilitée par les moyens modernes d'endoscopie. Par ailleurs, l'existence fréquente d'une séquence polype-cancer permet d'interrompre l'évolution du risque avant l'apparition d'une maladie néoplasique maligne (tableau 8.IV).

Les procédés utilisables dans la perspective d'un diagnostic précoce sont multiples et de performance inégale (tableau 8.V).

La connaissance des facteurs de risque doit moduler le choix des moyens en sachant que l'âge est le premier élément de décision, le risque de cancer colorectal étant dix fois plus élevé à 60 ans qu'à 40 ans. Pour la population générale, l'attitude la plus sûre choisie dans notre pays est la réalisation d'un dépistage de masse par *Hémocult* (recherche de sang occulte dans les selles) annuel ou biennal à partir de 45-50 ans. Il faut insister sur le fait que la recherche de sang occulte dans les selles n'a pas de valeur dans le cadre d'une démarche diagnostique individuelle (trop nombreux faux négatifs) ; elle n'est applicable que dans le cadre de dépistage de masse (entraînant une réduction de mortalité de 15 à 18 % de la population dépistée).

Tableau 8.IV. Niveaux de risque cumulatif de dégénérescence d'un polype colique de plus de 1 cm

Risque à 5 ans	2,5 %
Risque à 10 ans	8 %
Risque à 20 ans	24 %

Tableau 8.V. Performance qualitative des techniques utilisables pour le dépistage des cancers colorectaux

Technique	Sensibilité pour les cancers	Sensibilité pour les polypes	Coût	Inconfort pour le patient
TR	+	–	–	+
Hémocult	++	+	–	–
Sigmoïdoscopie rigide	++	++	++	++
Sigmoïdoscopie souple (60-65 cm)	+++	+++	++	+
Lavement baryté (LB)	++	+	++	++
LB en double contraste	+++	+++	++	+++
Coloscopie	++++	++++	++++	+++

Groupe à risque élevé (antécédents familiaux ou personnels)

Antécédent familial de cancer colorectal • Début du dépistage à 50 ans (ou 10 ans avant l’âge du cas familial si celui-ci est survenu avant 55 ans) par coloscopie tous les cinq ans.

Antécédent personnel de tumeur colique, bénigne (adénome de plus de 1 cm) ou maligne • Surveillance coloscopique de un à trois ans après le traitement puis tous les cinq ans.

Recto-colite hémorragique et maladie de Crohn colique évoluant depuis plus de 10 à 20 ans sous forme de pancolite, même asymptomatique • Coloscopie tous les deux ans, avec biopsies étagées. Les patients porteurs de recto-colite hémorragique diffuse présentant par ailleurs des signes histologiques de dysplasie cellulaire sévère doivent également faire l’objet d’une exérèse préventive.

Groupe à risque très élevé (syndromes génétiques)

Polypose intestinale familiale • Conseil génétique spécialisé et proposition fréquente d’une proctocolectomie totale. Parfois la conservation du rectum peut être proposée (colectomie totale sans proctectomie) ; elle impose une surveillance endoscopique régulière et à vie du rectum restant.

Syndrome HNPCC • Conseil génétique spécialisé, coloscopie tous les un à deux ans dès l’âge de 20 ans, surveillance ovarienne et endométriale tous les ans à partir de 30 ans pour les femmes, échographie rénale et des voies urinaires tous les un à deux ans si présence d’un cas de cancer urothélial dans la famille, fibroscopie gastrique tous les un à deux ans si présence d’un cas familial. En présence d’un cancer colique, une colectomie totale doit être systématiquement faite ; dans certains cas une colectomie préventive peut être proposée.

► Méthodes thérapeutiques

Chirurgie

Chirurgie colique • Elle est bien différente suivant les circonstances diagnostiques.

Formes non compliquées • L’étendue de la résection colique nécessaire et suffisante est fixée par l’analyse des pièces anatomiques, qui montre que l’extension tumorale dépasse rarement 1 à 2 cm au-delà de la tumeur macroscopique. Ainsi, des marges de sécurité de 5 cm sont suffisantes. L’exérèse comporte l’ablation des chaînes ganglionnaires juxtapariétales et des collecteurs

contenus dans les mésos porte-vaisseaux dont l'anatomie de distribution conditionne la technique opératoire. Le type d'intervention dépend donc du siège tumoral : hémicolectomie (droite ou gauche), sigmoïdectomie éventuellement étendue au haut rectum. Le rétablissement de la continuité est assuré par une anastomose le plus souvent termino-terminale.

Formes compliquées • Dans certains cas de formes compliquées, occlusives ou perforatives, l'intervention est réalisée en plusieurs temps, avec colostomie première de décharge. En outre, en cas de fixation, inflammatoire ou tumorale, à des organes creux de voisinage, des résections à la demande peuvent être réalisées (grêle, vessie). Dans ce cas l'exérèse doit, au mieux, rester « monobloc ».

Chirurgie rectale • Deux interventions radicales sont possibles, le choix dépendant de la distance à l'anus et de la possibilité de réaliser une anastomose colorectale ou colo-anale :

- la résection par voie antérieure similaire à la chirurgie colique avec anastomose colorectale, voire colo-anale. Il s'agit de l'intervention de choix des formes hautes recto-sigmoïdiennes, étendue plus récemment à des topographies de plus en plus basses ;
- l'amputation rectale à double voie abdominopérinéale (AAP), conduisant à une exérèse ano-rectale complète avec colostomie définitive. Plus que la première intervention, cette exérèse entraîne une morbidité importante à type de dénévation vésicale et surtout d'impuissance sexuelle quasi totale et définitive chez l'homme. La mortalité est de l'ordre de 2 à 5 %.

La chirurgie du cancer du rectum a cependant beaucoup évolué au cours de ces dernières années. Les principaux progrès sont :

- la nette diminution du taux d'AAP qui ne reste indiscutable que pour les tumeurs très bas situées (moins de 4 cm de la marge anale). Ainsi, l'anus artificiel, qui était inévitable dans environ 80 % des cas, ne l'est plus que dans 20 % ;
- la réalisation d'une ablation totale du mésorectum (graisse qui entoure le rectum, elle-même limitée par le fascia recti) qui permet de diminuer drastiquement le risque de récurrence locorégionale. En effet, l'extension lymphatique reste longtemps localisée au mésorectum et son ablation totale réduit les récurrences pelviennes à moins de 10 %, alors qu'elles étaient jusqu'à présent de 25 %. De plus, cette technique permet de préserver l'innervation (contrairement à la chirurgie classique qui ne respectait pas l'innervation pelvienne et provoquait des troubles sexuels, fréquents dans plus de 50 % des cas).

Cas particulier : traitements locaux conservateurs • Pour les formes tumorales de petite taille, situées à proximité de la région anale, il a été proposé des traitements conservateurs chirurgicaux (résection transanale, résection trans-sphinctérienne), voire radiothérapiques (irradiation endocavitaire de contact, curiathérapie) afin d'éviter une amputation abdominopérinéale ou chez des malades non opérables. Ces traitements ne peuvent concerner que des tumeurs de taille très réduite (3 cm au maximum), facilement accessibles, peu infiltrantes (évaluation clinique et échographique endorectale) et sans envahissement ganglionnaire. Dans ces conditions, le contrôle local définitif peut atteindre plus de 80 %. En revanche, une lésion moyennement différenciée ou qui envahit la musculature comporte un risque élevé de métastases ganglionnaires, une proctectomie est alors nécessaire.

Chirurgie des métastases • Il est actuellement bien démontré que la résection chirurgicale des métastases des cancers colorectaux permet d'atteindre des taux de survie jamais atteints jusqu'alors dans cette situation avancée (20 % à 30 % à 5 ans) ; elle permet même parfois une guérison. Elle est restreinte aux

patients en bon état général ayant peu de métastases dans le foie, voire dans les poumons.

Il s'agit le plus souvent de chirurgie d'exérèse hépatique allant de la simple résection « métastasectomie » à la chirurgie large (lobectomie droite) en passant par des bi- ou trisegmentectomies.

Plus récemment encore, des alternatives par destruction *in situ* sans résection de parenchyme se sont développées (destruction par radiofréquence ou par cryothérapie).

Radiothérapie externe

La chirurgie seule des cancers rectaux sous-péritonéaux expose à un taux de récurrences pelviennes, souvent très invalidantes et en règle incurables, allant de moins de 10 % jusqu'à 50 % chez les patients ayant une extension transmurale ou des ganglions proximaux métastatiques. Ce risque est par ailleurs d'autant plus important que la tumeur est distale, siégeant dans la portion sous-péritonéale du rectum. Le site de récurrence le plus fréquent est pelvien postérieur dans l'espace présacré.

Même si le risque de récurrence locorégionale est actuellement réduit par l'amélioration de la technique chirurgicale (exérèse du mésorectum), la radiothérapie externe complémentaire à la chirurgie garde une indication certaine. En effet, l'irradiation externe de haute énergie à des doses allant de 45 à 55 Gy en cinq à six semaines permet de réduire encore le taux de récurrences pelviennes. Cependant, l'influence sur la survie est moins nette dans la mesure où ce traitement locorégional ne peut qu'influencer faiblement le risque métastatique hémato-gène hépatique.

Dans le souci, entre autres, de réduire les complications liées à l'irradiation de l'intestin grêle souvent fixé par une laparotomie préalable, l'irradiation doit être réalisée à titre préopératoire quand les caractéristiques tumorales (taille, topographie, échographie endorectale) comportent un risque potentiel élevé de récurrence pelvienne (pT3-pT4, ou pN⁺).

Curiethérapie

Elle a des indications très limitées dans quelques rares cas de traitement local conservateur de petites tumeurs du bas rectum.

Chimiothérapie

Le médicament de base reste le 5-FU, potentialisé par l'acide folinique. Cependant, au cours de ces dernières années la chimiothérapie des cancers colorectaux a beaucoup évolué avec l'arrivée de nouveaux cytotoxiques (irinotécan, oxaliplatine...) dont l'association synergique avec le 5-FU et l'acide folinique a permis d'accroître l'efficacité antitumorale.

Chimiothérapie en situation adjuvante • Une chimiothérapie adjuvante est formellement indiquée après une exérèse jugée complète des cancers du côlon de stade III (N1 ou N2). Dans ces cas, elle permet en effet de réduire d'un tiers environ le taux de récurrence métastatique et de mortalité. Le schéma utilisé reste l'association 5-FU/acide folinique par voie systémique. En revanche, pour les stades II (atteinte de la séreuse, pas d'adénopathie sur la pièce opératoire), l'utilisation d'une chimiothérapie est une option qui doit être évaluée dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Cas particulier du cancer du rectum • Le bénéfice de la chimiothérapie systémique adjuvante n'est pas démontré comme il l'est pour le cancer du côlon. Plusieurs essais cliniques associant la chimiothérapie (5-FU) à l'irradiation semblent montrer une amélioration de la survie sans récurrence par rapport à l'irradiation pré- ou postopératoire seule.

Chimiothérapie en situation métastatique • Il est actuellement démontré que la chimiothérapie à visée palliative permet d'allonger la survie et d'en améliorer la qualité. L'apport des nouvelles associations de chimiothérapie plus efficaces a permis d'allonger la survie moyenne des patients métastatiques de 6 mois à près de 2 ans actuellement.

L'efficacité antitumorale, dans certains cas, permet de proposer secondairement aux malades une résection chirurgicale de leurs métastases.

► Stratégie

L'essentiel du traitement des cancers coliques étant chirurgical, les bases pré-thérapeutiques portent sur l'opérabilité locale et générale. En revanche, les éléments complémentaires apportés par l'évaluation peropératoire et l'analyse de la pièce d'exérèse sont déterminants pour l'indication d'éventuels traitements complémentaires.

Cas particulier du cancer du rectum • En ce qui concerne le cancer rectal, plusieurs éléments concourent à définir la stratégie thérapeutique :

- le rectum est un organe partiellement intrapéritonéal ; le tiers inférieur ou distal étant dépourvu de séreuse, la transfixion pariétale conduit alors à une extension tumorale intrapelvienne, source de récidives locales fréquentes après chirurgie seule (en moyenne 25 %) ;
- la distance entre le pôle inférieur de la tumeur et l'appareil sphinctérien anal conditionne les possibilités de conservation fonctionnelle dont les indications se sont élargies avec les progrès techniques des anastomoses basses ;
- les traitements adjuvants de la chirurgie comme la radiothérapie avec ou sans chimiothérapie ont une influence favorable sur le risque de récidive locorégionale plus nette dans les cancers rectaux que dans les tumeurs coliques.

Cancers en phase locorégionale

Le traitement est à visée curative. Il repose sur la chirurgie d'exérèse colique ou rectale ; le type de chirurgie dépend de la localisation et de l'existence ou non de complications.

Traitements complémentaires • Ils font appel à la chimiothérapie, à la radiothérapie ou à une combinaison des deux.

Chimiothérapie • En cas d'envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire, une chimiothérapie adjuvante doit être réalisée pour les cancers du côlon car elle permet une diminution significative du risque de rechute métastatique. Pour les cancers rectaux, son efficacité n'a pas été clairement démontrée.

Radiothérapie • De plus, pour les cancers rectaux sous-péritonéaux (bas et moyen rectum) à risque de récidive locorégionale (avec envahissement pariétal ou ganglions métastatiques), une radiothérapie pelvienne préopératoire est recommandée afin de diminuer ce risque.

Cancers métastatiques

Conduite à tenir vis-à-vis de la tumeur primitive • La chirurgie d'exérèse de la tumeur primitive colique ou rectale, même si elle est résécable, n'est pas systématique ; elle est indiquée si :

- la tumeur est symptomatique : troubles du transit, risques d'occlusion ou de perforation, saignements répétés avec répercussion générale. La chirurgie doit autant que possible consister en une résection simple ;
- il y a un projet de résection des métastases.

Dans les autres cas, la chirurgie doit être discutée en fonction de l'état général du patient, de l'importance de l'envahissement métastatique, etc.

Si la tumeur n'est pas résécable mais relève en théorie d'une exérèse (risque occlusif, par exemple), un geste palliatif peut être réalisé (colostomie de décharge, mise en place d'une endoprothèse, destruction tumorale par laser).

Dans les cadre des tumeurs du bas rectum symptomatiques, une radiothérapie voire une radiochimiothérapie permet d'améliorer efficacement les symptômes.

Conduite à tenir vis-à-vis de la maladie métastatique • La meilleure option est la chirurgie d'exérèse des métastases. Elle s'adresse au cas où les métastases sont confinées au foie (rarement aux poumons), en nombre et taille limités. Cela ne représente malheureusement que moins de 10 % des malades métastatiques. Le pronostic est d'autant meilleur que le délai d'apparition des métastases par rapport à la tumeur primitive est long (au moins supérieur à un an), que le nombre de métastases est faible, que le taux d'ACE est bas, que la tumeur primitive ne présentait pas d'envahissement ganglionnaire...

Dans les autres cas, une chimiothérapie palliative, par voie systémique, est indiquée si l'état général du patient est correct (OMS ≤ 2). L'efficacité relative des nouveaux protocoles conduit à proposer parfois plusieurs lignes successives de chimiothérapie.

► **Surveillance**

► **Résultats**

Tableau 8.VI. Survie à 5 ans (%) des cancers colorectaux

	Stade	N ⁻	N ⁺
Côlon	T1 N0 M0	97	–
	T2 N0 M0	90	74
	T3 N0 M0	80	48
	T4 N0 M0	63	38
	Stade III (N ⁺)	–	40
	N1	–	56
	N2	–	26
Rectum	Stade I	90	–
	Stade II	75	–
	Stade III	–	30

► **Suivi des patients**

- La surveillance après traitement a trois objectifs essentiels :
- le diagnostic d'une récurrence locorégionale ou d'une métastase ;
 - la prise en charge des conséquences fonctionnelles du ou des traitements ;
 - le diagnostic précoce d'un deuxième cancer colorectal ou d'une néoplasie épidémiologiquement liée aux cancers colorectaux.

Diagnostic des récurrences ou des métastases (tableau 8.VII)

Diagnostic des récurrences locales • L'objectif majeur est le diagnostic précoce.

Après traitement conservateur • Le diagnostic précoce d'une récurrence locale après traitement conservateur est certainement la démarche la plus utile pour le patient. Ceci suppose la surveillance clinique et endoscopique régulière des anastomoses, des zones de résections endoscopiques ou des lits d'exérèse par les voies naturelles pour les tumeurs basses. La constatation d'une récurrence permet alors de proposer une chirurgie de deuxième intention qui garde son potentiel de curabilité.

Après chirurgie d'amputation • En revanche, le diagnostic de récurrence pelvienne après une chirurgie d'amputation radicale ne débouche qu'exceptionnellement sur un geste curatif.

Diagnostic des métastases • Quatre-vingts pour-cent des récurrences métastatiques surviennent dans les deux premières années ; les métastases sont limitées au foie dans 70 % des cas.

Compte tenu, d'une part, de l'effet démontré de la chimiothérapie sur la qualité et l'allongement de la survie des patients métastatiques et, d'autre part, de la possibilité de chirurgie à visée curative de métastases limitées en nombre, un diagnostic précoce de récurrence métastatique est justifié. Il ne doit s'appliquer qu'aux patients susceptibles de bénéficier de telles prises en charges.

Il repose sur l'examen clinique, l'échographie abdominale et la radiographie pulmonaire.

Réhabilitation physique

Les patients colostomisés doivent faire l'objet d'un appareillage adapté et, pour la plupart, doivent bénéficier de la technique des irrigations coliques permettant une autonomie de 36 à 48 heures favorisant la vie sociale et professionnelle. Il n'y a pas de recommandations particulières pour les patients ayant fait l'objet d'une anastomose interne.

Les possibles conséquences sexuelles masculines et féminines de la chirurgie rectale doivent faire l'objet d'une information et d'une prise en charge individualisée.

Diagnostic précoce d'un deuxième cancer

Les deuxième cancers intestinaux justifient une surveillance endoscopique régulière avec ablation et analyse d'éventuelles néoformations polypoides.

Tableau 8.VII. Recommandations de surveillance des sujets traités à visée curative d'un cancer colorectal

Type d'examen	Rythme
Examen clinique (+/- dosage de ACE)	Tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans
Échographie hépatique	Tous les 3 à 4 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans
Radiographie pulmonaire	Tous les ans pendant 5 ans
Coloscopie	Un à 3 ans après l'intervention, puis tous les 5 ans

Points clés

- **Épidémiologie** : problème majeur de santé publique, le cancer colorectal est un des cancers les plus fréquents (33 500 cas par an en France). Sa mortalité reste élevée (un peu plus d'un cas sur deux). Environ 20 % des malades sont diagnostiqués au stade d'emblée métastatique et 25 % ont déjà un envahissement ganglionnaire sur la pièce opératoire.
- **Dépistage** : le diagnostic précoce et la prévention du cancer colorectal sont possibles par la détection des polypes, véritables lésions précancéreuses. Le dépistage de masse s'organise lentement ; il repose actuellement sur la détection de sang occulte dans les selles. Par ailleurs, l'identification de groupes à risque permet un dépistage ciblé, par coloscopie, de certaines sous-populations.
- **Diagnostic** : les symptômes d'appel les plus fréquents sont les rectorragies ou l'anémie, les troubles du transit, les signes généraux. Le diagnostic repose sur la coloscopie.
- **Bilan d'extension** : le bilan préthérapeutique comporte au minimum l'examen clinique (avec TR), une échographie abdominale, une radiographie thoracique, un bilan biologique (avec dosage de l'ACE). Pour les tumeurs rectales, l'appréciation de l'extension pariétale et de la distance du pôle inférieur de la tumeur par rapport à la marge anale est un élément majeur pour la décision thérapeutique, tant en ce qui concerne le type de chirurgie que l'indication de traitements complémentaires à la chirurgie (notamment la radiothérapie).
- **Histologie et pronostic** : la forme anatomopathologique du cancer colorectal est l'adénocarcinome. Son pronostic est directement corrélé au stade tumoral, au mieux apprécié par la classification TNM, même si d'autres facteurs pronostiques cliniques ou biologiques ont pu être identifiés.
- **Traitement des formes non métastatiques** : le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse. Le type de chirurgie varie en fonction de la topographie et de la présence de complications (occlusion, perforation...). Des traitements complémentaires sont indiqués dans certaines situations : chimiothérapie adjuvante postopératoire en cas d'envahissement ganglionnaire pour les cancers coliques et rectaux intrapéritonéaux, radiothérapie pelvienne préopératoire en cas de cancer rectal de localisation basse (situation extrapéritonéale) avec envahissement pariétal ou ganglionnaire.
- **Traitement des formes métastatiques** : l'exérèse chirurgicale des métastases est la meilleure option thérapeutique (survie à 5 ans d'environ 25 à 30 %). Elle n'est cependant possible que chez 10 % des malades au maximum. Dans les autres cas, une chimiothérapie palliative est indiquée si l'état général du patient est correct. Elle permet en effet un allongement de la survie (allongement de 6 mois à plus de 20 mois de la médiane de survie) et une amélioration de la qualité de vie.
- **Surveillance** : une surveillance doit être proposée pendant les cinq années suivantes (90 % des récurrences surviennent au cours des trois premières années). Le but est le diagnostic précoce d'une récurrence locale ou métastatique ou d'un deuxième cancer colorectal. Elle repose sur l'examen clinique et l'échographie abdominale tous les quatre mois pendant les deux premières années puis tous les six mois les trois années suivantes, la radiographie thoracique tous les ans pendant cinq ans et la coloscopie un à trois ans après la chirurgie puis tous les cinq ans.

TUMEURS DE L'ESTOMAC¹

R. GUIMBAUD

Les adénocarcinomes représentent les tumeurs primitives les plus fréquentes de l'estomac (97 %), les autres formes étant représentées par les lymphomes (2 %) et les léiomyosarcomes (1 %). Bien qu'en nette diminution dans les pays développés, le cancer gastrique reste une maladie très fréquente dans l'ensemble du monde. Son traitement repose sur la chirurgie ; les traitements adjuvants et notamment la radiochimiothérapie semblent pouvoir en améliorer le pronostic, mais ils restent encore l'objet d'études.

Épidémiologie

Incidence

Les cancers de l'estomac sont très fréquents dans les pays sous-développés mais aussi au Japon, au Chili et en Islande, pays dans lesquels les taux sont trois à quatre fois supérieurs à la moyenne mondiale.

Au contraire, dans les autres pays développés, la fréquence de ces cancers est en diminution nette au cours des dernières décennies (diminution plus marquée pour les localisations antro-pyloriques que pour les cancers du cardia). Ainsi, depuis 40 ans l'incidence dans ces pays a diminué de 75 %.

En France, l'incidence est de 7 000 à 7 500 nouveaux cas par an (soit 3 % de l'ensemble des cancers).

Âge, sexe

Il existe un *sex-ratio* à prédominance masculine de l'ordre de 2/1 (près de 65 % d'hommes), l'âge moyen de survenue étant de 50 à 59 ans.

Mortalité

Les cancers de l'estomac représentent environ 7 à 8 % des causes de décès par cancer en France, soit près de 6 000 décès/an.

Facteurs de risque

Alimentation

L'observation de l'incidence des cancers de l'estomac dans des ethnies transplantées comme les Japonais de la côte Ouest des États-Unis montre que la fréquence baisse avec l'abandon progressif des habitudes alimentaires originelles. Il est ainsi suggéré au moins deux explications épidémiologiques :

- le risque de cancer de l'estomac augmente avec le niveau social et économique défavorisé conduisant à une alimentation où prédominent les féculents et où les fruits et légumes frais sont rares (leur forte teneur en acide ascorbique empêchant l'action carcinogénétique des nitrites et nitrates alimentaires ?) ;
- l'introduction massive de l'usage du réfrigérateur dans les pays riches a diminué la consommation de produits alimentaires fumés et salés pour

1. Item n° 150. Tumeurs de l'estomac.

la conservation qui constitueraient des facteurs de risque carcinogénétiques gastriques (nitrosamines ?).

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori (HP), bactérie colonisant la muqueuse gastrique initialement identifiée dans la genèse des ulcères gastroduodénaux, est considérée comme un carcinogène gastrique (vraisemblablement par le biais de la gastrite atrophique qu'elle induit).

Maladies prédisposantes

Gastrite atrophique • La gastrite atrophique semble être le dénominateur commun de toutes les lésions précancéreuses. Une métaplasie intestinale est souvent associée.

Autres • Par ailleurs, il existe d'autres causes plus rarement impliquées mais nécessitant une surveillance spécifique :

- ulcère gastrique non cicatrisé. Bien qu'il s'agisse d'une notion classique, il est actuellement acquis que la dégénérescence des ulcères gastriques est une éventualité rare si l'on élimine les formes ulcérées de cancers qui sont en fait tumorales dès le début de leur évolution ;
- gastrite atrophique auto-immune (dans le cadre de la maladie de Biermer) ;
- antécédent de gastrectomie partielle (par gastrite atrophique du moignon restant par reflux duodénogastrique), le risque atteignant environ 7 % en particulier pour les patients opérés avant 45 ans, le délai d'apparition de ces cancers étant de l'ordre de 15 à 40 ans ;
- gastrite hypertrophique de Ménétrier (dégénérescence dans plus de 10 % des cas) ;
- polype gastrique adénomateux (contrairement aux polypes hyperplasiques qui représentent la majorité des polypes gastriques et qui ne dégénèrent pas) ; comme pour le côlon, la taille et l'existence d'un contingent histologique villositaire sont des facteurs prédictifs de dégénérescence.

► Pathologie

► Types histologiques

Macroscopie

La forme ulcérée est la plus fréquente avec un bourrelet nodulaire périphérique. La forme superficielle est rare, souvent étendue largement sur la muqueuse avec parfois des zones tumorales multiples isolées.

La linite plastique est une tumeur rare responsable d'un épaissement tumoral nodulaire et fibreux diffus de la paroi gastrique entraînant des zones étendues de rigidité sur les clichés radiologiques.

Topographie

Plus de 50 % des cancers gastriques sont de topographie antro-pylorique, 25 % siègent sur la petite courbure, 10 % au niveau du cardia et 10 % envahissent la quasi-totalité de l'estomac. Seuls 2 à 3 % des cancers surviennent sur la grande courbure, mais dans la mesure où les ulcères bénins de la grande courbure sont rares, toute ulcération à ce niveau doit être considérée comme suspecte.

Microscopie

Les adénocarcinomes représentent plus de 90 % des cancers gastriques. Les autres types histologiques sont représentés par les lymphomes et les tumeurs stromales, plus rarement les léiomyosarcomes.

Formes particulières

Les limites gastriques • Ce terme définit un aspect macroscopique et correspond histologiquement à des carcinomes à cellules indépendantes avec importante stroma-réaction fibreuse et infiltration diffuse de la paroi gastrique. Le pronostic est très sévère.

Les cancers superficiels • Il s'agit de carcinome limité à la muqueuse ou sous-muqueuse, avec ou sans envahissement ganglionnaire. Le pronostic est bon.

► Évolution naturelle

L'extension des cancers de l'estomac se fait selon plusieurs modalités.

Extension locale et régionale

Extension de contiguïté à travers la paroi gastrique puis vers la séreuse péritonéale, les mésos et les épiploons. À terme, les organes de voisinage peuvent être concernés (pancréas, rate, voies biliaires, côlon transverse, rein). L'extension péritonéale fréquente peut être responsable d'une diffusion à distance dans la cavité péritonéale, en particulier dans la région péri-ombilicale, prérectale ou ovarienne.

Extension ganglionnaire

Extension ganglionnaire rapide et facile en raison d'un réseau lymphatique très riche et largement interconnecté se regroupant en trois axes majeurs de drainage, la chaîne gastrique gauche satellite de la grande courbure, la chaîne splénique et la chaîne hépatique issues préférentiellement de la petite courbure. Sur le plan pronostique, il est habituel de distinguer les localisations proximales immédiatement au contact de la paroi gastrique et les localisations régionales dans les chaînes précédemment décrites. Enfin, les cancers de l'estomac sont susceptibles d'entraîner des localisations ganglionnaires à distance dont deux topographies classiques sont sus-claviculaire et axillaire gauches ; ces localisations sont considérées comme des métastases à distance.

Extension hématogène

Extension hématogène, préférentiellement hépatique par voie porte, mais aussi pulmonaire, osseuse voire cérébrale.

► Diagnostic

► Symptômes

Les cancers gastriques se présentent habituellement avec une symptomatologie peu caractéristique, le plus souvent vague et totalement aspécifique :

- inconfort épigastrique vague, avec ou sans anorexie et amaigrissement, ne s'améliorant pas rapidement sous traitement symptomatique banal ;
- douleur ulcéreuse rebelle au traitement médical, mais il s'agit là d'une éventualité rare comme d'ailleurs les hémorragies digestives macroscopiques ;

- anémie sidéropénique attirant l'attention vers un saignement occulte dont l'estomac, comme d'autres organes en particulier digestifs, peut être à l'origine ;
- métastase révélatrice, hépatique ou ganglionnaire sus-claviculaire (ganglion de Troisier), éventualité non exceptionnelle témoignant de la difficulté du diagnostic précoce.

► Méthodes du diagnostic

L'endoscopie œsogastrique constitue l'examen complémentaire incontournable dans l'exploration des symptômes précédents. Elle seule permet la visualisation directe des lésions et surtout des prélèvements au niveau des zones suspectes. Classiquement, au moins dix biopsies doivent être réalisées sur la zone suspecte et en périphérie immédiate.

► Évaluation préthérapeutique

► Bilan

Examen clinique

L'examen clinique recherche :

- une adénopathie sus-claviculaire le plus souvent gauche (ganglion de Troisier), une adénopathie axillaire également gauche (ganglion d'Irish), une hépatomégalie ;
- une ascite avec éventuellement nodules péri-ombilicaux ;
- une tumeur prérectale témoignant d'une localisation péritonéale dans le cul-de-sac de Douglas accessible au TR ; chez la femme une augmentation du volume ovarien (tumeur de Krükenberg).

Examens complémentaires

Ils consistent en :

- une échographie ou mieux une tomodensitométrie abdominale permettant en outre la recherche d'adénopathies mésocœliques ou de localisations péritonéales cliniquement non perceptibles ;
- une radiographie thoracique de face ;
- une évaluation biologique standard comportant le dosage de l'ACE et/ou du CA 19-9 ;
- éventuellement, en cas de signes d'appel, une scintigraphie osseuse.

Et parfois :

- une exploration radiologique (opacification gastrique en double contraste) permet, mieux que la fibroscopie, pour le chirurgien, d'apprécier la situation anatomique exacte, l'infiltration, l'épaisseur tumorale ;
- une écho-endoscopie peut être recommandée en cas de cancer superficiel dont un traitement local est envisagé (mucosectomie) ou de suspicion de linéite.

Bilan peropératoire

En fait, une part importante de l'évaluation de l'extension tumorale aura lieu lors de la laparotomie dont le premier temps consiste toujours en une exploration complète de la cavité abdominale, expliquant que la classification TNM fasse appel largement à la classification anatomique chirurgicale, pTNM. Ainsi une coelioscopie exploratrice peut parfois faire partie du bilan de grosses tumeurs à l'extirpabilité douteuse.

► Classification (tableau 8.VIII)

Tableau 8.VIII. Classification TNM des cancers de l'estomac (UICC, 1997)

Tis	Tumeur intraépithéliale
pT1	Tumeur envahissant la <i>lamina propria</i> ou la sous-muqueuse
pT2	Tumeur envahissant la musculature ou la sous-séreuse
pT3	Tumeur envahissant la séreuse (péritoine)
pT4	Tumeur envahissant les structures de voisinage
pN0	Pas d'adénopathie régionale
pNx	Ganglions non évalués ou moins de 15 ganglions examinés
pN1	1 à 6 ganglions métastatiques régionaux
pN2	7 à 15 ganglions métastatiques régionaux
pN3	> à 15 ganglions métastatiques régionaux

L'examen d'au moins 15 ganglions est nécessaire à l'évaluation correcte du statut ganglionnaire.

Stades

Le regroupement en stades est le suivant :

- Stade 0 : Tis N0 M0 ;
- Stade IA : T1 N0 M0 ;
- Stade IB : T1 N1 M0, T2 N0 M0 ;
- Stade II : T1 N2 M0, T2 N1 M0, T3 N0 M0 ;
- Stade IIIA : T2 N2 M0, T3 N1 M0, T4 N0 M0 ;
- Stade IIIB : T3 N2 M0 ;
- Stade IV : T4 N1-N2-N3 M0, T1-T2-T3 N3 M0, tout T tout N M1.

► Paramètres du pronostic

Stade tumoral

Le paramètre pronostique essentiel est le stade tumoral selon la classification TNM (tableau 8.IX).

Tableau 8.IX. Survie à 5 ans des carcinomes gastriques en fonction du stade initial

		Survie à 5 ans
N0	Muqueuse seule (T1)	85 %
	Muqueuse et paroi gastrique (T2)	52 %
	Transfixion pariétale (T3)	47 %
N⁺	N1	17 %
	N2	05 %
M⁺		< 3 %

Autres

Outre le stade, les facteurs pronostiques sont :

- le type histologique, et notamment le degré de différenciation. Par ailleurs, la limite gastrique a un pronostic particulièrement péjoratif

- contrairement au cancer superficiel qui se caractérise par son excellent pronostic avec une survie à 5 ans de l'ordre de 90 % ;
- la qualité de l'exérèse chirurgicale.

► **Traitement**

► **Prévention**

À l'échelon de la population

La prévention du cancer gastrique passe, au niveau des populations, par l'amélioration des conditions socio-économiques, la diversité alimentaire, la diffusion des processus de conservation alimentaire par le froid, l'éradication d'*Helicobacter pylori*... Dans les pays à très forte incidence tels que le Japon, des programmes de dépistage de masse sont mis en place.

À l'échelon individuel

En dehors des pays tels que le Japon, une prévention et un dépistage peuvent être envisagés à l'échelon individuel dans les rares familles où ils existent une prédisposition héréditaire au cancer gastrique, par éradication d'*Helicobacter pylori* et contrôles endoscopiques réguliers. Cette démarche n'a cependant pas été clairement validée.

► **Méthodes thérapeutiques**

Chirurgie

Gastrectomie • L'exérèse chirurgicale est l'élément thérapeutique majeur des cancers de l'estomac.

La gastrectomie peut être totale ou partielle :

- gastrectomie totale : habituellement, l'intervention réalisée est une gastrectomie totale avec rétablissement de la continuité par anastomose œso-jéjunale ; l'exérèse enlève l'estomac, le premier duodénum, le grand épiploon et l'atmosphère cellulaire et ganglionnaire du pédicule hépatoduodénal. Elle peut être agrandie vers la rate, le côlon transverse ou une partie du pancréas ; il est alors nécessaire que l'exérèse reste « monobloc » sans dissection ni rupture de la pièce.
La mortalité et la morbidité sont élevées, dominées par les fistules anastomotiques et les complications hématologiques de la gastrectomie totale ;
- gastrectomie partielle : pour les cancers localisés à l'antre, une gastrectomie partielle (gastrectomie distale avec anastomose gastro-jéjunale) peut être réalisée ; à condition que la marge de sécurité soit d'au moins 4 cm pour les cancers de type intestinal et 8 cm pour ceux de type histologique diffus (classification de Lauren).

Curage ganglionnaire

Chaînes ganglionnaires • Il est recommandé de faire l'exérèse des ganglions des deux premiers relais (plan antérieur le long des courbures gastriques, plan moyen le long des trois axes artériels : coronaire stomacique, hépatique, splénique) tout en conservant la rate. Un curage plus limité est réalisable en cas de cancer superficiel ou très avancé (stades I et IV) ou chez un patient très âgé.

Spléno pancréatectomie • La spléno pancréatectomie gauche est recommandée seulement si des ganglions rétropancréatiques sont macroscopiquement envahis.

Splénectomie • La splénectomie est indiquée en cas d'adénopathies de l'artère splénique ou de cancer de la grosse tubérosité atteignant la séreuse.

Radiothérapie externe

Irradiation exclusive • L'irradiation des cancers gastriques en place est considérée habituellement comme un traitement palliatif, d'efficacité médiocre, dans la mesure où la topographie gastrique ne permet pas de délivrer des doses qui pourraient éventuellement permettre un contrôle local prolongé.

Irradiation adjuvante • Cependant après chirurgie seule, les adénocarcinomes gastriques localement avancés (II et III) présentent un taux de récidives locales de l'ordre de 70 à 80 %, rendant logique l'irradiation postopératoire des résidus microscopiques après exérèse de la maladie macroscopique. Récemment, une large étude randomisée américaine a montré un avantage en survie en faveur d'une radiothérapie postopératoire (45 Gy avec chimiosensibilisation par le 5-FU) en terme de survie par rapport à l'absence de traitement postopératoire. La principale critique de cette étude, outre la toxicité induite par la radiochimiothérapie, était la qualité médiocre de la chirurgie d'exérèse, ne permettant pas de transformer ces conclusions en recommandation thérapeutique systématique.

Une autre voie d'utilisation de la radiothérapie est représentée par l'irradiation peropératoire lors de la chirurgie gastrique. Il s'agit d'une technique expérimentale et lourde dont l'efficacité n'est pas encore démontrée.

Chimiothérapie

Les cancers gastriques sont chimiosensibles mais l'efficacité de la chimiothérapie est seulement démontrée en situation métastatique ou d'inextirpabilité : elle retarde l'apparition des symptômes, améliore la qualité de vie mais le bénéfice en survie reste faible (allongement médian d'environ 6 mois). En situation adjuvante (postopératoire), la chimiothérapie n'a jamais fait la preuve de son efficacité.

Les principaux protocoles de chimiothérapie des cancers gastriques reposent sur les associations 5-FU et cisplatine avec ou sans épirubicine, méthotrexate. Le taux de réponse est globalement de 30 à 50 %.

► Stratégie

Cancers en phase locorégionale

Tumeur résécable • Les cancers résécables doivent être opérés d'emblée, sans traitement néo-adjuvant en dehors d'un essai thérapeutique.

Un traitement adjuvant postopératoire par radiochimiothérapie peut se discuter surtout s'il existe un envahissement ganglionnaire et/ou si le curage chirurgical a été insuffisant, et si l'état général du malade est correct.

Tumeur non résécable • En l'absence de métastase et chez un patient opérable par ailleurs, on peut proposer une chimiothérapie première puis une réévaluation chirurgicale. Il s'agit cependant d'une attitude non consensuelle dont la prétention n'est que très rarement curative.

Cancers métastatiques

Chez les malades présentant un état général correct, on peut proposer une chimiothérapie palliative dont la poursuite sera guidée par la réponse et l'éventuel bénéfice thérapeutiques.

L'exérèse de la tumeur primitive n'est pas recommandée sauf si elle est responsable de symptômes invalidants (hémorragie, sténose digestive). Dans ces cas,

les alternatives chirurgicales doivent aussi être discutées : électrocoagulation par laser, endoprothèse, etc.
En conclusion, le traitement des cancers gastriques laisse encore une large place à la recherche clinique sous formes d’essais thérapeutiques contrôlés.

■ **Surveillance**

■ **Résultats**

La survie du cancer gastrique est globalement médiocre (tableau 8.X).

Tableau 8.X. Taux de survie à 5 ans des cancers gastriques en fonction du stade initial (séries cliniques occidentales)

Stades	Survie à 5 ans
Stade I	50 %
Stade II	29 %
Stade III	13 %
Stade IV	3 %

■ **Suivi des patients**

Détection des récidives

Aucune étude ne prouve que la surveillance soit utile.
Les rechutes locales sont le plus souvent associées à une carcinose péritonéale et souvent inaccessibles à un traitement curatif.
Rarement, le diagnostic de récidive peut déboucher sur une attitude curative (reprise chirurgicale d’une récidive anastomotique) ou palliative utile. Ainsi, une surveillance peut être envisagée chez les patients capables de supporter une réintervention ou une chimiothérapie. Elle reposera sur l’examen clinique et des examens simples.

Suivi des suites opératoires

Les conséquences thérapeutiques doivent être impérativement prises en charge :

- si gastrectomie totale : vitamine B12, 1 mg IM tous les 3 mois ;
- si splénectomie :
 - vaccination : Pneumo 23 (rappel tous les 5 ans) *Haemophilus influenzae* b (*Act-Hib* ou *Hibest*) (rappel tous les 3 ans), méningococcique A + C (rappel tous les 3 ans), grippe (rappel tous les ans),
 - pénicilline V : *Oracilline* 1 comprimé à 1 MUI 2 fois/j en 2 prises pendant au moins 2 ans (à vie si bonne tolérance) en dehors d’une allergie.

Points clés

- **Épidémiologie** : le cancer gastrique est un cancer fréquent dans le monde mais en forte diminution d'incidence dans les pays développés. Il occupe cependant le deuxième rang des cancers digestifs en France.
- **Dépistage** : en dehors des pays à très forte incidence tels que le Japon, aucun dépistage de masse n'est justifié. De plus, il n'a pas été identifié de groupes à risque susceptibles de bénéficier d'un dépistage ciblé, les facteurs de risques étant essentiellement des facteurs épidémiologiques.
- **Diagnostic** : les signes d'appel ne sont pas caractéristiques (asthénie, anémie, douleurs, métastases révélatrices...). Le diagnostic repose sur la fibroscopie gastrique avec biopsies.
- **Bilan d'extension** : il comprend l'examen clinique l'échographie et la radiographie pulmonaire, voire un scanner. Cependant, une extension est assez souvent découverte lors de la laparotomie, si bien que le premier temps opératoire d'exploration (éventuellement réalisable par coelioscopie) fait partie intégrante du bilan d'extension.
- **Histologie et pronostic** : la forme classique du cancer gastrique est l'adénocarcinome (90 %). Plus rarement d'autres types histologiques malins peuvent être identifiés : lymphome, tumeurs stromales, sarcomes... Leur prise en charge diffère de celle de l'adénocarcinome. Le pronostic est sévère, la plupart des cas étant diagnostiqués à un stade avancé.
- **Traitement des formes non métastatiques**. Il repose sur la chirurgie : gastrectomie totale dans la plupart des cas, gastrectomie partielle parfois, avec curage ganglionnaire associé. L'étendue du curage ganglionnaire a fait l'objet de grandes controverses entre Occidentaux et Japonais, il est actuellement relativement bien codifié. Une radiochimiothérapie complémentaire à la chirurgie (en postopératoire) doit être discutée dans certains cas.
- **Traitement des formes localement avancées ou métastatiques** : il repose sur la prise en charge symptomatique. La gastrectomie ne doit pas être réalisée à titre systématique. La chimiothérapie, chez les patients demandeurs et en état général correct, permet d'allonger modérément la survie et d'en améliorer la qualité.
- **Surveillance** : la surveillance doit surtout s'attacher à prévenir et dépister les séquelles thérapeutiques. La détection d'une récurrence tumorale n'est en général pas bénéfique car elle ne débouche qu'exceptionnellement sur un traitement utile.

TUMEURS DU FOIE, PRIMITIVES OU SECONDAIRES¹

R. GUIMBAUD

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) ou hépatocarcinome, prolifération néoplasique d'origine hépatocytaire, est la plus fréquente des tumeurs primitives du foie. Il survient dans plus de 90 % des cas sur une maladie hépatique, cirrhose ou hépatite chronique virale préexistante, au terme d'une évolution de 20 à 30 ans. À l'échelle mondiale, c'est l'un des cancers les plus fréquents.

Les métastases hépatiques sont les plus fréquentes des tumeurs du foie. Elles compliquent surtout les cancers drainés par la circulation splanchnique (côlon, pancréas, estomac...), mais peuvent se voir dans la quasi-totalité des cancers généralisés (poumon, ovaires, sein, œsophage, rein, tumeurs neuro-endocrines, etc.).

L'ensemble de ce chapitre traite essentiellement du CHC, les autres tumeurs primitives du foie étant très rares et les tumeurs secondaires (métastases hépatiques) représentant un groupe hétérogène de tumeurs dont le diagnostic et la prise en charge varient en fonction de l'origine des métastases (voir chapitre 17).

Épidémiologie

Le CHC représente le quatrième cancer le plus fréquent dans le monde avec 250 000 nouveaux cas par an. L'incidence en France est faible avec environ 2 500 nouveaux cas par an.

Variations géographiques

Il existe une grande disparité dans le monde avec une très forte incidence dans les pays où l'hépatite virale B est fréquente et précoce (Afrique et Asie, pays à forte endémie) par rapport aux pays à faible endémie (pays industrialisés tels que la France).

En Asie et en Afrique, où l'infection par le virus B est contractée à la naissance, l'hépatocarcinome survient chez l'adulte jeune. En France, le virus C devient, à côté de l'alcool, une cause importante, essentiellement sur une cirrhose après l'âge de 50 ans.

Évolution au cours du temps

En France (comme dans les autres pays à faible endémie de virus B), on constate une augmentation certaine du nombre de CHC liée à la propagation du virus C.

Âge, sexe

Il existe une nette prédominance masculine (*sex-ratio* homme/femme de 9).

Facteurs de risque

Cirrhose

En France, la majorité des CHC surviennent sur un foie de cirrhose qu'elle qu'en soit l'étiologie. L'incidence de dégénérescence de la cirrhose est de l'ordre de

1. Item n° 151. Tumeurs du foie, primitives et secondaires.

2 à 5 % par an. Le taux cumulé de survenue d'un CHC sur cirrhose est de l'ordre de 20 % à 5 ans et 60 % à 15 ans. Les principaux facteurs prédisposants sont :

- l'hémochromatose (risque relatif de 200). En revanche le CHC complique exceptionnellement la maladie de Wilson et la cirrhose biliaire primitive ;
- le virus de l'hépatite B ;
- le virus de l'hépatite C ;
- l'alcool.

CHC sur foie sain

Le cancer primitif sur foie sain est exceptionnel. Il peut être favorisé par des carcinogènes chimiques (par exemple, l'aflatoxine, substance synthétisée par *Aspergillus flavus* qui se développe sur les réserves de grains en Afrique). De même, l'administration prolongée de stéroïdes androgéniques ou anabolisants peut donner lieu à la formation d'adénomes et de CHC.

En Occident, l'hépatocarcinome sur foie sain est parfois une variété particulière, dite « fibrolamellaire », de meilleur pronostic.

Le tableau 8.XI propose une synthèse de ces différentes données.

Tableau 8.XI. Présentation clinique et épidémiologique des carcinomes hépatocellulaires en fonction des aires géographiques d'incidence

Variables	Forte incidence	Faible incidence
Localisation géographique	Asie, Afrique	Amérique du Nord, Europe
Race	Asiatiques, Noirs	Caucasiens
Âge moyen	Asiatiques : 40-50 ans, Noirs : 20-30 ans	50-60 ans
Symptômes	Évolution rapide	Souvent absents
Cirrhose	60 à 80 %	60 à 80 %
Incidence sur cirrhose	Plus de 50 %	5 à 10 %
Type de cirrhose	Rôle majeur de l'HBV	Alcool et HBV
Association hépatite B	Plus de 80 %	< 30 %
Présence Ag hépatite B	70 à 90 %	< 30 %
Exposition aflatoxine	Haute	Peu probable
α-fœtoprotéine > 400 ng/ml	70 à 85 %	30 à 65 %

Pathologie

Types histologiques

Les cancers hépatiques primitifs du foie peuvent se développer à partir de différents types cellulaires normalement présents dans le foie :

- carcinome hépatocellulaire (CHC) et hépatoblastome, développés à partir des hépatocytes ;
- cholangiocarcinome, développé à partir des cellules des voies biliaires intra-hépatiques ;

- angiosarcomes et hémangioendothéliomes (maladie professionnelle reconnue pour les ouvriers de l'industrie du chlorure de vinyle), développés à partir des cellules bordant les sinusoides.

Le CHC représente plus de 80 % des tumeurs primitives hépatiques, les cholangiocarcinomes 5 à 10 %, les autres tumeurs sont exceptionnelles.

► Évolution naturelle

Le CHC se développe à partir d'un foyer initial localisé, envahit les vaisseaux portes et métastase dans le foie lui-même par l'intermédiaire des branches portales ; cette notion explique le caractère souvent multiloculaire du cancer, maladie autométastasiant dans le foie, et la tendance à la thrombose néoplasique des branches puis du tronc de la veine porte. L'invasion des veines sus-hépatiques existe dans 10 % des cas et celle de la lumière des voies biliaires dans moins de 5 %.

Si le cancer est symptomatique, son pronostic est très péjoratif, avec une médiane de survie qui ne dépasse pas quelques mois, voire quelques semaines.

Le CHC croît de façon variable, le délai de passage entre le stade CHC de 1 cm à 10 cm pourrait s'échelonner de moins d'un an à dix ans.

► Diagnostic

► Symptômes

L'hépatocarcinome peut compliquer une cirrhose connue ou être la cause déclenchante d'une décompensation qui révélera la cirrhose, jusqu'alors compensée et non connue :

- aggravation d'une hypertension portale avec hémorragie digestive révélatrice ;
- apparition ou majoration d'une ascite (qui devient irréductible ou hémorragique) ;
- apparition ou majoration d'une insuffisance hépatocellulaire (ictère, encéphalopathie).

Il peut exister des douleurs liées à l'extension ou à la nécrose de la masse tumorale. Souvent, le carcinome hépatocellulaire est une découverte d'échographie sur terrain à risque (échographie systématique de surveillance chez un sujet cirrhotique).

► Imagerie

L'échographie et la tomodensitométrie retrouvent un syndrome tumoral intra-hépatique souvent volumineux développé sur un foie hétérogène cirrhotique.

► Biologie

Biologie hépatique

Les tests hépatiques peuvent être normaux en cas de petite tumeur sur foie sain ou sur cirrhose non décompensée.

Si la masse est plus volumineuse les deux anomalies les plus fréquentes sont l'augmentation des phosphatases alcalines et l'augmentation de la γ GT (cholestase anictérique en rapport avec la compression des voies biliaires intra-hépatiques).

Enfin, en cas de décompensation de la cirrhose, l'ensemble des tests hépatiques peut être perturbé.

α -foetoprotéine (AFP)

Il existe dans 80 % des cas une élévation du taux sérique de l'AFP, globalement proportionnel à la masse tumorale. Dans 30 % des formes, elle est supérieure à 500 ng/ml, ce taux étant pathognomonique ; dans les autres cas, les valeurs intermédiaires se chevauchent avec celles qui sont observées dans l'hépatite chronique ou la cirrhose. Son élévation progressive sur un mode exponentiel lors de plusieurs dosages est très caractéristique.

Autre

Dans certains cas il existe des syndromes paranéoplasiques associés responsables d'hypoglycémie, de polyglobulie par sécrétion anormale d'érythropoïétine, d'hypercalcémie...

► Méthodes du diagnostic

Le seul moyen de certitude diagnostique est la biopsie dirigée sous échographie ou TDM. Les contre-indications sont : les troubles de l'hémostase, la dilatation des voies biliaires, l'ascite.

Elle n'est pas indiquée quand le tableau clinicobiologique et/ou radiologique est typique (par exemple, cirrhose connue ou probable avec masse hépatique et taux d'AFP > 500 ng/ml) ou si aucun projet thérapeutique n'est envisagé.

► Diagnostics différentiels

Ce sont d'une part les autres formes de tumeurs primitives, les tumeurs secondaires et enfin les rares tumeurs bénignes. Il existe souvent un faisceau d'arguments cliniques et radiologiques permettant d'orienter le diagnostic. Si un doute persiste une biopsie est nécessaire.

► Évaluation préthérapeutique

► Bilan

Le but du bilan préthérapeutique est l'évaluation de :

- l'état clinique général ;
- l'hépatopathie sous-jacente ;
- l'extension tumorale locale (parenchyme hépatique, veine porte...) et à distance.

Ainsi, outre l'examen clinique et le bilan biologique général (tests hépatiques complets avec albuminémie et TP, AFP), le bilan comporte :

- échographie hépatique ;
- TDM hépatique ;
- radiographie thoracique ;
- fibroscopie œsogastrique à la recherche de varices œsophagiennes (témoignant de l'hypertension portale).

► Classification

Il existe plusieurs classifications dont, essentiellement, la classification TNM (tableau 8.XII) et celle d'Okuda (qui classe la tumeur et l'hépatopathie sous-jacente, tableau 8.XIII).

Tableau 8.XII. Classification TNM des hépatocarcinomes

T1	Nodule solitaire < 2 cm, sans invasion vasculaire
T2	Nodule solitaire < 2 cm avec invasion vasculaire Nodules multiples < 2 cm, dans le même lobe, sans invasion vasculaire Nodule solitaire > 2 cm sans invasion vasculaire
T3	Nodule solitaire > 2 cm avec invasion vasculaire Nodules multiples > 2 cm dans un lobe Nodules multiples dans plus d'un lobe
T4	Invasion d'une branche majeure de division du tronc porte ou des veines sus-hépatiques
N1	Adénopathie(s) régionale(s)

Tableau 8.XIII. Classification d'Okuda

Critères	Points	
	= 0 point	= 1 point
Envahissement du foie par la tumeur	< 50 %	> 50 %
Ascite	(-)	(+)
Albuminémie	> 30 g/l	< 30 g/l
Bilirubinémie	< 30 µM	> 30 µM

Stade I : 0 point ; stade II : 1-2 points ; stade III : 3-4 points.

► **Paramètres du pronostic**

Ils reposent essentiellement sur le stade tumoral et la sévérité de l'hépatopathie sous-jacente.

► **Traitement**

► **Prévention**

La vaccination contre l'hépatite B est le seul moyen préventif efficace, associée à la sécurité virologique transfusionnelle et à l'ensemble des dispositions hygiéniques préventives de l'infection virale B ou C.

Dépistage

Dans les pays tels que la France, il est proposé de diagnostiquer le cancer le plus tôt possible grâce au dépistage des groupes à risque (cirrhose essentielle-ment). Le dépistage repose sur la répétition, deux à trois fois par an, de l'écho-graphie et du dosage de l'AFP.

► **Méthodes thérapeutiques**

Chirurgie

Classiquement seule la chirurgie est considérée comme un traitement curatif dans le traitement des CHC. Le risque de récurrence est cependant élevé car il existe souvent des foyers multiples soit métastatiques intrahépatiques mécon-nus au moment de l'opération, soit parce que le foie peut dégénérer en plu-

sieurs zones. Dans les faits, la chirurgie n'est pas fréquemment curative... Elle ne s'adresse qu'aux tumeurs de petite taille, sans extension vasculaire notamment portale, sans métastase et chez des patients opérables. Environ 90 % des malades sont récusés...

Deux types de chirurgie radicale peuvent être proposés :

- hépatectomie partielle : elle est indiquée pour les tumeurs de taille inférieure à 5 cm. Mais elle est conditionnée par l'insuffisance hépatocellulaire (le volume de foie restant doit être suffisant pour assurer la fonction hépatique malgré la cirrhose) ;
- transplantation hépatique : elle ne doit être proposée que pour les tumeurs de petite taille et lorsque la résection n'est pas possible compte tenu des faibles capacités fonctionnelles du foie restant. Elle est limitée par la pénurie des greffons.

La mortalité opératoire varie de 3 à 12 % en centres spécialisés.

Destruction tumorale sans exérèse (alcooolisation, radiofréquence) •

Il s'agit de méthodes alternatives à la chirurgie et réalisables sans laparotomie (par voie transpariétale). Elles ne s'adressent, comme la chirurgie, qu'aux tumeurs limitées : de une à trois au maximum, de 3 cm de diamètre au plus, sans extension vasculaire ou à distance...

- L'alcooolisation consiste à injecter dans la tumeur une solution d'alcool pur qui va entraîner une nécrose tumorale. Plusieurs séances sont nécessaires ;
- la radiofréquence consiste à envoyer dans la tumeur un courant alternatif entraînant une destruction tumorale. Une seule séance suffit.

L'alcooolisation semble donner des résultats équivalents à la chirurgie. L'équivalence avec la radiofréquence n'est pas encore acquise (absence de recul et de grandes séries).

Moyens médicaux

L'ensemble des moyens médicaux utilisés au cours du CHC sont palliatifs :

- la chimiothérapie n'est pas justifiée car elle n'a démontré aucun bénéfice. La chimio-embolisation est une technique qui combine l'administration de chimiothérapie et de particules embolisantes de petite taille dans la branche de l'artère hépatique qui vascularise la tumeur (les CHC sont préférentiellement vascularisés par le système artériel hépatique au détriment du système porte). Elle peut parfois entraîner une nécrose tumorale partielle ou complète, mais son bénéfice en terme de survie n'est pas démontré ;
- de même la radiothérapie n'a pas d'intérêt en dehors du traitement de certains symptômes (hépatiques, par exemple) ;
- il n'y a pas d'hormonothérapie utile.

► Stratégie

Cancers en phase locorégionale

Le traitement repose sur la chirurgie (hépatectomie partielle) si la tumeur mesure moins de 5 cm et ne présente pas d'extension vasculaire ou à distance, si le malade est opérable et si la quantité de foie restant semble *a priori* suffisante pour assurer la fonction hépatique après résection. Si ce dernier point n'est pas possible, on peut discuter une transplantation hépatique.

Dans les autres cas, il n'y a pas de proposition thérapeutique en dehors de la prise en charge des symptômes.

► Surveillance

► Résultats

Après traitement à visée curative, la survie est de l'ordre de 45 % à 2 ans et de 20 % à 5 ans (la plupart des malades vivants à 5 ans présentent cependant une récurrence).

► Suivi des patients

Le taux de récurrence est élevé correspondant soit à une récurrence de la tumeur initiale, soit en raison de l'état précancéreux (parenchyme cirrhotique), à l'apparition d'un nouveau CHC. Un traitement de la récurrence peut être utile s'il s'agit de nouveau d'une récurrence limitée. La surveillance est donc justifiée pour détecter précocement une récurrence. On peut proposer : surveillance clinique + échographie + dosage de l'AFP tous les quatre mois, TDM et RP annuelles... Outre la récurrence tumorale, la surveillance s'efforcera de détecter une complication de l'hépatopathie sous-jacente.

❶ **Points clés**

- Épidémiologie : le CHC représente la majorité des tumeurs hépatiques primitives. Son incidence est très élevée dans le monde ; il est lié à une hépatopathie sous-jacente (cirrhose, hépatite virale chronique B, etc.). La France a une incidence faible mais en augmentation.
- Dépistage : le diagnostic précoce repose sur la surveillance des cirrhotiques par échographie.
- Dans le monde une prévention efficace pourrait être faite notamment par la vaccination contre l'hépatite B.
- Diagnostic : les symptômes d'appel sont liés à l'aggravation de la cirrhose ou au syndrome tumoral (douleur, masse). Souvent, en France, le diagnostic est fait par échographie de dépistage chez un cirrhotique.
- Bilan d'extension : le bilan préthérapeutique comporte l'évaluation de l'état général du patient (examen clinique) et de l'hépatopathie (tests hépatiques, TP, albuminémie..., fibroscopie à la recherche de varices œsophagiennes) ainsi que le bilan d'extension tumorale (écho, TDM, RP...).
- Traitement des formes non métastatiques : le traitement repose sur la chirurgie d'exérèse à condition qu'il s'agisse d'une tumeur de moins de 5 cm, sans envahissement vasculaire ou à distance et qu'il n'y ait pas d'insuffisance hépatique liée à la cirrhose sous-jacente. Seuls moins de 10 % des malades sont opérés et parmi les malades opérés la majorité rechute dans les 5 ans. Le geste chirurgical peut être une hépatectomie (de type variable en fonction de la localisation tumorale) ou, parfois, une transplantation. Des méthodes de destruction *in situ* (injection d'alcool ou radiofréquence) réalisables par voie transpariétale représentent une alternative. Aucun autre traitement n'a d'utilité démontrée.

Points clés (suite)

- Traitement des formes métastatiques : il se limite au traitement symptomatique.
- Surveillance : une surveillance peut être proposée. Elle repose sur l'examen clinique et l'échographie, voire la TDM. Le but est la recherche d'une récurrence ou d'un deuxième CHC accessible à un traitement à visée curative d'une part et la détection de complications de la cirrhose d'autre part.

TUMEURS DE L'ŒSOPHAGE¹

R. GUIMBAUD

Le cancer de l'œsophage est classiquement un carcinome épidermoïde survenant chez un homme alcoolo-tabagique ; cependant les formes adénocarcinomateuses tendent à se développer. Le symptôme révélateur est une dysphagie. La gravité de cette pathologie provient certes de la tumeur elle-même mais aussi de la fréquente comorbidité associée. Le traitement repose classiquement sur la chirurgie qui reste un geste lourd. Au cours de ces dernières années, l'association radiochimiothérapie exclusive s'est révélée efficace et concurrence la chirurgie dans certains stades.

Épidémiologie

La forme la plus fréquente du cancer de l'œsophage est le carcinome épidermoïde. Dans 10 à 20 % des cas, il s'agit d'adénocarcinome.

Incidence

L'incidence est de 5 000 nouveaux cas par an en France (soit 1,5 pour 100 000). Le cancer de l'œsophage représente environ 1,5 % de tous les cancers et environ 10 % de tous les cancers digestifs.

Variations géographiques

Il existe de grandes variations d'incidence, liées à des causes connues ou non :

- les zones géographiques où la consommation éthylique est élevée, comme la France. Même au sein de la France, il existe de très importantes disparités géographiques entre le Nord (essentiellement le Nord-Ouest avec une très forte incidence : 50/100 000 pour un taux moyen français voisin de 15/100 000) et le Sud (faible incidence, jusqu'à dix fois moindre), ce fort gradient nord-sud est vraisemblablement dû, en partie, aux différences en quantité et en type de consommation alcoolique. L'incidence de la France est la plus élevée d'Europe (pour l'homme) ;
- d'autres régions du monde présentent des taux d'incidence très élevés sans que l'explication en soit évidente ou univoque : Chine du Nord, 430/100 000 hommes alors que le taux moyen chinois est de 32/

100 000 hommes et qu'il n'est que de 1,4/100 000 hommes dans la Chine du Sud. D'autres régions comme l'Afrique du Sud et le Nord de l'Iran présentent également des taux très élevés.

Évolution au cours du temps

L'incidence, dans les pays industrialisés, est en nette diminution depuis 20 ans (surtout dans les régions à forte incidence du fait, vraisemblablement, de la baisse de la consommation d'alcool), surtout chez l'homme. Cette baisse d'incidence concerne exclusivement les cancers épidermoïdes ; en revanche celle des adénocarcinomes du bas œsophage est en nette augmentation (ce serait le cancer dont l'augmentation serait la plus importante aux États-Unis) surtout chez les 45-65 ans.

► Âge, sexe

Il existe une nette prédominance masculine : presque 90 % d'hommes. L'âge moyen est de 55 à 65 ans pour les carcinomes épidermoïdes, plus élevé pour les adénocarcinomes.

► Mortalité

La mortalité est élevée : 4 500 décès par an en France (soit 3,5 % des décès par cancer).

► Facteurs de risque

Facteurs de risque du carcinome épidermoïde

Alcool, tabac • Les facteurs de risque du cancer de l'œsophage sont dominés dans les pays occidentaux par la consommation alcoolique excessive souvent potentialisée par le tabagisme. La preuve *a contrario* est apportée par les taux d'incidence très faibles enregistrés dans les communautés interdisant pour des raisons morales ou religieuses la consommation de tabac et d'alcool (Mormons, Adventistes).

Autres • Il existe cependant d'autres situations augmentant l'incidence du cancer de l'œsophage, leur rôle est cependant modeste :

- achalasie œsophagienne ou hernie hiatale avec œsophagite peptique (3 % de risque) ;
- syndrome de Plummer-Vinson (ou Paterson-Kelly) associant anémie ferriprive, glossite et œsophagite, plus souvent chez la femme, avec un risque de dégénérescence œsophagienne proche de 10 % essentiellement au niveau du tiers supérieur ;
- tylose palmoplantaire, maladie autosomique dominante, caractérisée par une hyperkératose palmoplantaire s'accompagnant dans plus d'un tiers des cas du développement d'un épithélioma épidermoïde œsophagien. Dans certaines familles ce risque peut atteindre plus de 90 % ;
- facteurs exogènes tels que : radiations ionisantes, irritation thermique (par boissons brûlantes)... ;
- pour mémoire, diverticule œsophagien, sténose caustique cicatricielle (dégénérescence tardive, à partir de 20 à 30 ans d'évolution) et mastication du bétel sont des facteurs de risque mineurs.

Facteur de risque de l'adénocarcinome

Endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett • L'adénocarcinome œsophagien complique en général un EBO dans la genèse duquel le rôle

du RGO acide est prépondérant. Le taux de dégénérescence des EBO est difficile à déterminer (maximum 10 %). Sur le plan épidémiologique, ces adénocarcinomes sur EBO sont associés de façon évidente à la surcharge pondérale laquelle augmente drastiquement dans tous les pays occidentaux.

► **Pathologie**

► **Types histologiques**

Carcinome épidermoïde

Classiquement, les cancers de l'œsophage sont des tumeurs épithéliales à type de carcinomes épidermoïdes plus ou moins différenciés dans plus de 80 % des cas, tout au moins en France, siégeant dans 10 % des cas au niveau du tiers supérieur, 40 % dans le tiers moyen et 50 % dans le tiers inférieur.

Adénocarcinome

Les adénocarcinomes, plus rares, sont localisés dans le tiers inférieur et peuvent parfois être l'extension œsophagienne d'une tumeur gastrique haute ou cardiale. Leur incidence est en nette augmentation.

► **Évolution naturelle**

L'extension du cancer œsophagien se fait selon plusieurs modalités.

Extension ganglionnaire

C'est le premier mode d'extension ; elle est très fréquente même dans les cancers superficiels. Elle conditionne le pronostic. Elle se fait dans le médiastin puis dans les régions voisines : cervicales et coeliaques.

Extension locale

Elle intéresse les organes du médiastin et varie en fonction de la topographie de la tumeur :

- les cancers des deux tiers supérieurs menacent l'axe trachéobronchique (allant jusqu'à la fistule dans environ 5 % des cas). Ils peuvent également atteindre les nerfs récurrents (surtout le gauche), infiltrer l'aorte et la veine azygos ;
- les cancers du tiers inférieur peuvent s'étendre vers le péricarde, les plèvres, le diaphragme, l'aorte descendante.

Extension métastatique

Elle se fait vers le foie principalement, les poumons, les os...

► **Diagnostic**

► **Symptômes**

Dysphagie

La présentation typique est celle d'un homme de 55 à 65 ans, alcool-tabagique, se plaignant d'une dysphagie progressive, aux solides puis aux liquides, responsable d'un amaigrissement parfois important. Il peut s'y associer des régurgitations, des douleurs thoraciques dorsales...

Autres signes

D'autres signes peuvent être retrouvés :

- dysphonie par paralysie vocale, surtout à gauche, témoignant d'un envahissement médiastinal important ;
- toux à la déglutition traduisant soit des fausses routes soit une fistule œso-trachéale, avec souvent pneumopathie déclive de déglutition surajoutée ;
- hématomèse ou hémoptysie, parfois gravissimes ;
- syndrome de Claude Bernard-Horner par lésion du sympathique cervical, compression cave ou péricardite... ;
- hypercalcémie dans le cadre d'un syndrome paranéoplasique, anorexie complète, découverte d'une adénopathie cervicale basse palpable...

■ Méthodes du diagnostic

Le diagnostic repose sur la fibroscopie avec biopsies. Elle visualise directement la lésion et permet de topographier son pôle supérieur (par mesure de la distance la séparant des arcades dentaires ou dans les lésions très haut situées : par rapport à la bouche de Killian) et, si la sténose est franchissable, sa hauteur. Elle doit rechercher un ou des nodules de perméation ou un foyer de dysplasie au voisinage de la tumeur :

- dans les formes évoluées, l'aspect est généralement très caractéristique : ulcération plus ou moins anfractueuse à fond blanchâtre entourée d'un bourrelet irrégulier dur au contact de la pince, lésion végétante irrégulière friable et hémorragique obstruant plus ou moins la lumière ou rétrécissement infranchissable ;
- les lésions limitées sont de diagnostic plus difficile mais doivent être bien connues car elles permettent le diagnostic au stade de cancer non invasif, seule forme susceptible de guérir. Il peut s'agir d'une plaque de muqueuse discrètement surélevée ou au contraire érodée, d'un simple dépoli avec changement de coloration et de brillance de la muqueuse, ou d'un petit nodule.

■ Diagnostics différentiels

Toute dysphagie doit faire rechercher une lésion organique de l'œsophage et en premier lieu un cancer œsophagien.

Le diagnostic différentiel peut se discuter avec une œsophagite devant une forme ulcérée ou avec un exceptionnel autre type de tumeur maligne (mélanome, sarcome, tumeur à petites cellules...) ou bénigne (léiomyome).

■ Évaluation préthérapeutique

■ Bilan

La recherche de l'extension tumorale se fait :

- vers les aires ganglionnaires médiastinales, cervicales et abdominales ;
- vers les organes médiastinaux de voisinage ;
- vers les sites métastatiques les plus fréquents, à savoir le foie et les poumons.

De ce fait, il est classique de réaliser, au-delà de l'examen clinique général, un transit œsophagien opaque (avec un produit hydrosoluble en cas de doute sur une fistule), surtout lorsque la tumeur n'a pas pu être franchie par l'endoscope,

permettant de bien topographier la tumeur en précisant en particulier sa hauteur et ses extrémités (utile au chirurgien) (fig. 8.1).

Une endoscopie trachéobronchique et une pharyngo-laryngoscopie (examen ORL) sont indispensables dans l'éventualité d'une atteinte de voisinage ou d'une deuxième tumeur concomitante (mêmes facteurs de risque).

Une tomодensitométrie thoracique permet de mettre en évidence d'éventuelles adénopathies médiastinales (fig. 8.2). Cet examen comporte alors souvent un temps abdominal supérieur à la recherche de localisations ganglionnaires mésocœliaques et/ou de métastases hépatiques. Lors de l'exploration médiastinale, l'examen s'attache à visualiser la persistance ou l'absence de liseré graisseux entre la tumeur et les organes de voisinage, la disparition de ces liserés pouvant témoigner d'une extension tumorale. Si la tomодensitométrie n'est pas réalisée, le foie sera exploré par échographie.

Parfois, lorsque l'évaluation de l'envahissement pariétal et ganglionnaire doit être plus précise, une écho-endoscopie est utile.

L'évaluation biologique doit être limitée aux constantes standards, en particulier hépatiques, sans omettre la calcémie ni l'évaluation de la dénutrition éventuelle. Enfin, une exploration fonctionnelle respiratoire est nécessaire à l'évaluation préopératoire.

► **Fig. 8.1.** Transit œsophagien avec produit de contraste hydrosoluble montrant une sténose du tiers moyen (hauteur 2 vertèbres) avec dilatation sus-jacente. ►



► **Fig. 8.2.** Coupe tomодensitométrique en regard de la carène bronchique montrant une tumeur œsophagienne à extension exoluminale médiastinale notamment du côté gauche. ►



► **Classification** (tableau 8.XIV)

Tableau 8.XIV. Classification TNM des cancers de l’œsophage (UICC, 1997)

Tis	Carcinome <i>in situ</i>
pT1	Tumeur envahissant la muqueuse ou la sous-muqueuse
pT2	Tumeur envahissant la musculature sans la dépasser
pT3	Tumeur envahissant l’adventice
pT4	Tumeur envahissant les structures adjacentes
pN0	Pas d’invasion des ganglions régionaux
pN1	Invasion des ganglions lymphatiques régionaux : – pour l’œsophage thoracique : GG médiastinaux et périgastriques à l’exclusion des ganglions coeliaques – pour l’œsophage cervical : GG cervicaux incluant les ganglions cervicaux (GG médiastinaux : M1)
pM0	Pas de métastase à distance
pM1	Métastase à distance (y compris adénopathies coeliaques)

► **Paramètres du pronostic**

Classification TNM

Le pronostic repose essentiellement sur le stade tumoral (TNM). Il faut cependant noter que même les bas stades peuvent être de pronostic réservé : au sein des tumeurs T1 on distingue celles strictement limitées à la muqueuse (ne dépassant pas la *lamina propria*) dont la survie est d’environ 70 % et celles envahissant la sous-muqueuse dont la survie chute à 50 % (le risque d’envahissement ganglionnaire étant présent dès l’invasion de la sous-muqueuse). Outre l’existence de métastases, la présence d’un envahissement ganglionnaire est un facteur discriminant de mauvais pronostic (globalement 45 % de survie pour les stades N0 et moins de 20 % pour les N1).

Autres paramètres

La qualité de la résection chirurgicale est un élément majeur (résection complète [R0] *versus* résection microscopiquement incomplète [dite R1] ou avec résidus macroscopiques [dite R2]). Le terrain est aussi un facteur important : il existe de nombreux cas de tumeurs potentiellement résécables chez des patients non opérables du fait de comorbidités.

► **Traitement**

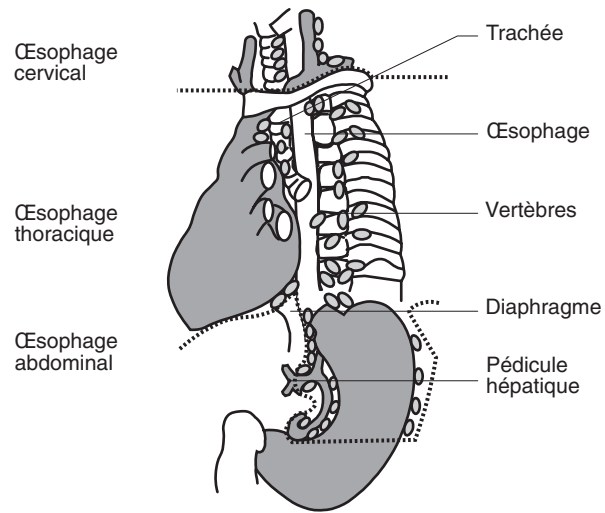
► **Préambule : données anatomiques**

L’œsophage naît en regard de C6, en dessous du cartilage cricoïde et se termine dans l’estomac entre 23 et 30 cm plus bas. Ceci correspond, à partir des arca-des dentaires servant de référence endoscopique, à des longueurs allant de 15 à 38-45 cm. Les cinq premiers centimètres sont représentés par l’œsophage cervical, puis vient l’œsophage thoracique jusqu’au niveau de D10, enfin les derniers centimètres sont intra-abdominaux (fig. 8.3 et 8.4). Le trajet œsophagien est médiastinal postérieur, prévertébral, au contact intime des gros vaisseaux et en avant de la trachée dans sa partie supérieure. L’œso-

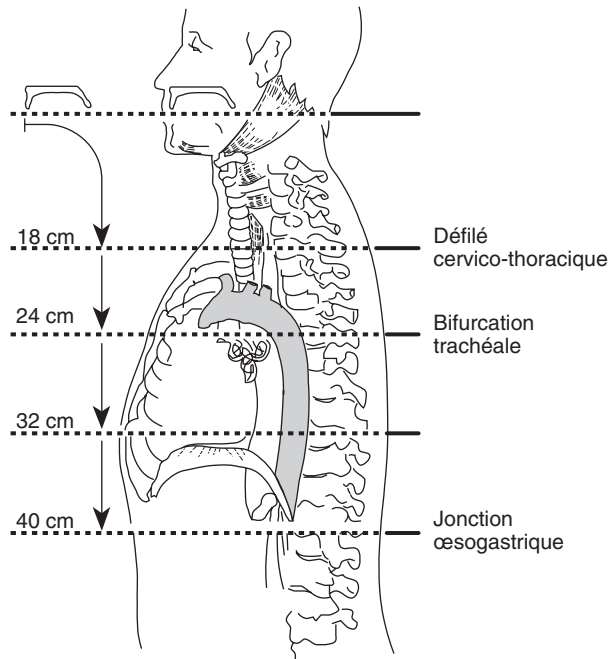
phage est dépourvu de séreuse, toute extension transpariétale devenant directement intramédiastinale.

Le drainage lymphatique œsophagien commence dans la muqueuse pour se poursuivre par un lacis lymphatique complexe dont les directions de drainage sont en grande partie aléatoire vers les ganglions médiastinaux, cervicaux et abdominaux supérieurs. Il n'y a donc pas de systématisation anatomique du drainage, un cancer bas pouvant donner des ganglions cervicaux et inversement. De plus, le lacis lymphatique est à l'origine de foyers tumoraux sous-muqueux parfois sans continuité directe avec la tumeur primitive.

► **Fig. 8.3.** Anatomie schématique de l'œsophage. ►



► **Fig. 8.4.** Anatomie topographique de l'œsophage. ►



► Prévention

La prévention du carcinome œsophagien passe principalement par l'éviction du tabac et de l'alcool pour les formes épidermoïdes et par la surveillance des endobrachyœsophages pour les adénocarcinomes.

► Méthodes thérapeutiques

Chirurgie

Il reste généralement admis que la chirurgie réglée est le moyen incontournable pour obtenir la guérison d'un cancer œsophagien. Cependant une majorité de malade sera récusée : 40 % en raison du terrain ; 25 % en raison de l'extension...

Il s'agit d'une chirurgie lourde dont le taux de mortalité, même si il a nettement baissé au cours de ces quinze dernières années, est de 5 à 10 % avec un taux de morbidité élevé (complications respiratoires, fistules...). En revanche, les résultats carcinologiques globaux n'ont pas progressé, l'essentiel du pronostic des formes « localisées » opérables résidant dans l'extension ganglionnaire.

Exérèse • Elle peut être totale ou subtotale, laissant en place un segment d'œsophage. Une marge de 5 cm, par rapport à la tumeur, doit être respectée. L'exérèse se fait par :

- thoracotomie droite (si l'exérèse doit être subtotale) ;
- ou thoracotomie gauche (pour les résections du tiers inférieur) ;
- ou sans thoracotomie, par voie trans-hiatale (pour des exérèses subtota-les avec thoracotomie contre-indiquée).

Rétablissement de la continuité • Il peut se faire par différents types de plasties :

- plastie gastrique (estomac tubulisé, ascensionné dans le médiastin, voire dans le cou) ;
- plastie colique (en général côlon transverse).

Types d'intervention • On compte trois interventions principales :

- opération de Lewis-Santi : thoracotomie droite + voie abdominale, œsophagectomie subtotale (anastomose intrathoracique) ;
- opération de Akiyama : thoracotomie droite + voie abdominale, œsophagectomie totale (anastomose cervicale) ;
- exérèse sans thoracotomie : abord abdominal et cervical, *stripping* de l'œsophage.

Radiothérapie externe

Les carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sont accessibles à l'irradiation externe en terme de radiosensibilité relative. L'irradiation fait appel aux photons de haute énergie des accélérateurs linéaires, délivrant une dose minimale de 50 Gy en cinq semaines au volume tumoral plus une marge de sécurité d'environ 5 cm de part et d'autre. Une surimpression de 10 à 20 Gy est ensuite délivrée sur un volume réduit à la tumeur macroscopique initiale.

L'irradiation a été proposée à titre préopératoire (maximum 40 Gy) ou postopératoire (maximum 45 à 50 Gy) mais n'a jamais démontré de supériorité en terme de survie par rapport à la chirurgie seule au cours des études randomisées. Elle n'a donc pas d'indication néo-adjuvante ou adjuvante.

Elle permet de pallier efficacement les symptômes (dysphagie, douleurs, hémorragie) et trouve toute sa place dans le traitement palliatif symptomatique.

Curiethérapie

La technique endoluminale de curiethérapie à l'aide de sources d'iridium de haut débit permet d'apporter une dose complémentaire au contact même de la tumeur et peut être utilisée en indication palliative à titre de désobstruction.

Chimiothérapie

L'association cisplatine/5-FU (en perfusion continue) a permis d'obtenir des taux de réponses de 30 à 40 % dans les formes localement avancées ou métastatiques, cependant sans amélioration nette des taux de guérison. Elle n'est pas clairement indiquée dans le traitement palliatif des formes non chirurgicales.

De même, la chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité en terme de survie. Elle n'est donc pas indiquée en complément à la chirurgie.

Traitements combinés : radiochimiothérapie concomitante ou séquentielle

L'orientation thérapeutique actuelle privilégie les associations radiothérapie-chimiothérapie qui s'avèrent nettement supérieures à la radiothérapie seule ou à la chimiothérapie seule. La combinaison de la chimio- et de la radiothérapie est le plus souvent de façon « concomitante » (40 à 50 Gy en cinq semaines et deux cycles de chimiothérapie par 5-FU/cisplatine la première et la dernière semaine de l'irradiation). La morbidité et la mortalité sont augmentées par rapport aux traitements non combinés.

Ce type de traitement permet d'obtenir environ 25 % de pièces opératoires stérilisées lors de l'intervention au prix d'une augmentation sensible de la morbidité. Les patients « bons répondeurs » présentent alors une survie de l'ordre de 60 % à 2 ans... Cependant, actuellement ce type de traitement n'a pas démontré un bénéfice de survie en situation néo-adjuvante (par rapport à la chirurgie seule) ; des études restent en cours.

Son efficacité relative et les faibles résultats de la chirurgie d'exérèse, surtout pour les stades avancés, laissent penser que la radiochimiothérapie pourrait être une alternative à la chirurgie. Dans cette indication aucune étude ne l'a directement comparée à la chirurgie, mais les taux de survie paraissent similaires. Ainsi, elle s'est imposée comme une option thérapeutique au moins dans les stades locorégionaux les plus avancés.

Il faut noter que pour les adénocarcinomes les traitements cytotoxiques semblent avoir la même efficacité que pour les formes épidermoïdes.

► Stratégie

Cancers en phase locorégionale

Tumeurs de petit volume (T1-2, N0-1) • La chirurgie d'exérèse reste le traitement standard, une radiochimiothérapie n'étant proposée qu'en cas non opérabilité du malade (à condition que l'état général reste correct : Karnovsky > 50 %).

Cas particulier des tumeurs localisées sur l'œsophage cervical • Les cancers de cette zone se présentent autant comme des maladies cervicales que thoraciques. Une extension laryngotrachéale est fréquente (35 %), l'intervention de base consistant en une pharyngo-œsophagectomie circulaire avec laryngectomie totale. Le rétablissement de la continuité peut se faire par divers moyens techniques. L'application à cette topographie des stratégies thérapeutiques combinées (radiochimiothérapie) est tout à fait licite.

Tumeurs volumineuses (T3, N0-1) • Ces tumeurs, bien que résécables, compte tenu de la médiocrité des résultats de la chirurgie et de l'efficacité relative

de la radiochimiothérapie, cette dernière peut être préférée. Les deux attitudes restent cependant des options thérapeutiques possibles. La combinaison des deux traitements n'est pas justifiée hors essai thérapeutique.

Tumeurs avancées (T4, N0-1) • Pour les tumeurs débordant de l'œsophage et envahissant un organe de voisinage, on peut évaluer, en fonction du terrain, l'intérêt d'une radiochimiothérapie qui est cependant un traitement ambitieux dans ce contexte à très mauvais pronostic. Le traitement symptomatique peut alors primer. En cas de fistule, une prothèse œsophagienne et/ou trachéale sera le plus souvent indispensable.

Cancers métastatiques

Le traitement repose sur la prise en charge symptomatique avec au premier plan la dysphagie (et la dénutrition secondaire à la dysphagie). Les différents moyens thérapeutiques utiles sont :

- la radiothérapie, voire plus rarement la radiochimiothérapie ;
- les traitements endoscopiques : mise en place de prothèse œsophagienne, destruction locale au laser ;
- la mise en place de gastrostomie ou de jéjunostomie d'alimentation.

► **Surveillance**

► **Résultats**

Les résultats (tableau 8.XV) sont globalement médiocres, même pour les tumeurs de faibles stades.

Tableau 8.XV. Survie à 5 ans des cancers de l'œsophage en fonction du stade initial

Stade tumoral	Survie à 5 ans
Stade I (Tis ou T1 N0)	70 à 95 %
Stade II (T2 N0 ou T1-2 N0)	15 à 30 %
Stade III (T3 N0 ou T3 N1)	5 à 15 %
Stade IV (M1)	0 à 3 %
Survie globale	5 à 20 %

► **Suivi des patients**

Buts

L'intérêt du suivi des malades est :

- détecter un deuxième cancer épidémiologiquement lié (cancer ORL surtout) et potentiellement curable ;
- corriger l'état nutritionnel.

En revanche, il n'y a pas d'intérêt en terme de survie à rechercher une récurrence tumorale du cancer œsophagien.

Modalités

Le suivi des patients se limite donc à :

- l'examen clinique ;

- l'examen ORL ;
- l'évaluation nutritionnelle.

Les autres examens paracliniques ne sont pas formellement indiqués, la surveillance restant une option.

Points clés

- **Épidémiologie** : le cancer de l'œsophage est peu fréquent. Pour sa forme la plus fréquente (carcinome épidermoïde), il est essentiellement lié à la consommation alcool-tabagique et son incidence est en baisse ; alors que pour sa forme minoritaire (10 à 20 % d'adénocarcinomes), il est lié à l'endobrachyœsophage (conséquence d'un reflux) et son incidence est en forte hausse.
- **Diagnostic** : le symptôme d'appel typique et le plus fréquent est la dysphagie (toute dysphagie doit faire rechercher un cancer œsophagien).
- **Bilan d'extension** : le bilan préthérapeutique comporte une évaluation clinique et nutritionnelle. Un cancer ORL doit être systématiquement recherché (associé dans 10 à 15 % des cas de carcinomes épidermoïdes). De même, des explorations respiratoires sont indiquées (EFR et fibroscopie trachéobronchique). L'évaluation de l'extension locorégionale repose sur le scanner thoracique, voire l'écho-endoscopie. La recherche de métastases peut se limiter à l'échographie hépatique bien que le scanner soit souvent prolongé par des coupes abdominales.
- **Histologie et pronostic** : la forme anatomopathologique la plus fréquente est le carcinome épidermoïde (80 %), localisé principalement dans l'œsophage thoracique et cervical. Les adénocarcinomes représentent environ 20 % des cancers œsophagiens, ils se développent sur un endobrachyœsophage et se situent dans le tiers inférieur. Le pronostic est globalement mauvais sauf pour les formes très superficielles sans envahissement ganglionnaire.
- **Traitement des formes non métastatiques** : le traitement repose soit sur la chirurgie d'exérèse (qui reste le standard pour les stades limités) soit sur la radiochimiothérapie concomitante. Le type de chirurgie varie en fonction de la topographie sur l'œsophage et peut nécessiter une thoracotomie ; malgré les progrès, elle reste un geste morbide. La radiochimiothérapie est aussi source de morbidité. La combinaison « radiochimiothérapie concomitante + chirurgie » n'est pas indiquée en dehors d'essais thérapeutiques.
- **Traitement des formes métastatiques** : il repose sur la prise en charge symptomatique et notamment le contrôle de la dysphagie par des moyens endoscopiques ou par la radiothérapie. La chimiothérapie palliative n'a pas démontré d'effet bénéfique.
- **Surveillance** : la surveillance doit rechercher un cancer ORL (même facteurs de risques) et évaluer l'état nutritionnel des patients. La recherche d'une récurrence tumorale n'est pas utile car son diagnostic précoce ne permet pas d'envisager de traitement utile susceptible d'améliorer la survie ; seule une prise en charge des symptômes sera réalisée.

TUMEURS DU PANCRÉAS¹

R. GUIMBAUD

Les cancers pancréatiques constituent l'une des formes les plus graves de cancers digestifs, en partie en raison de leur diagnostic régulièrement tardif dans une zone initialement peu symptomatique et d'accès clinique difficile.

Incidence

L'incidence est voisine de 5 à 10/100 000 avec des variations ethno-géographiques nettes.

En France, on recense environ 3 500 nouveaux cas par an (soit 1,3 % de l'ensemble des cancers) ; ce taux est cependant très probablement sous estimé et se situe vraisemblablement à plus de 5 000 nouveaux cas par an. La fréquence globale semble en augmentation modérée.

Âge, sexe

La fréquence du cancer du pancréas augmente avec l'âge, la médiane de survie étant proche de 70 ans avec une légère prédominance masculine de l'ordre de 1,5/1.

Mortalité

Rarement curables, les tumeurs pancréatiques sont responsables d'environ 6 300 décès par an (soit 4,5 % des décès par cancer) en France.

Facteurs de risque

Bien que de multiples facteurs alimentaires ou environnementaux aient été incriminés dans la survenue des cancers pancréatiques (consommation importante de café, alcoolisme chronique...), les seuls éléments réellement identifiés comme facteurs de risque (tabac, diabète, pancréatite chronique) n'augmentent que modérément le risque de cancer du pancréas et ne rendent compte que d'une faible proportion de l'ensemble des cas.

Pathologie

Types histologiques

Forme typique (adénocarcinome)

Les cancers pancréatiques les plus fréquents sont développés à partir du pancréas exocrine (95 %) et plus particulièrement de l'épithélium glandulaire des canaux excréteurs : ce sont des adénocarcinomes. Environ deux tiers de ces tumeurs canalaire sont situées dans la tête pancréatique.

Certaines formes kystiques proviennent de la dégénérescence de tumeurs bénignes kystiques : les cystadénomes mucineux.

Autres formes

Carcinomes indifférenciés • Il existe également des tumeurs rares, d'origine neuroectodermique, prenant la forme d'épithéliomas anaplasiques à petites cel-

1. Item n° 155. Tumeurs du pancréas.

lules voisins de ceux rencontrés dans la muqueuse bronchique. Ces formes sont très évolutives et métastatiques.

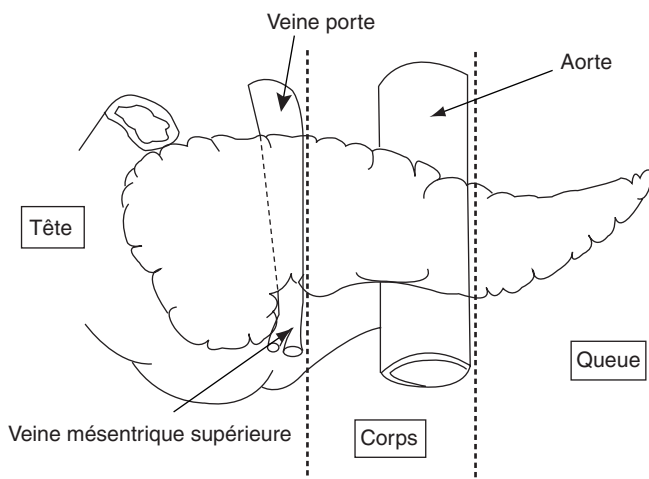
Tumeurs endocrines • Les cellules endocrines présentes dans le pancréas (îlots de Langerhans) peuvent aussi être à l'origine de tumeurs. Ces « tumeurs endocrines » peuvent être bénignes ou malignes. Les critères de malignité ne sont souvent déterminés que par l'évolution métastatique de ces tumeurs (métastases ganglionnaires ou viscérales), l'histologie ne permettant pas d'affirmer la malignité à elle seule pour tous les cas. Certaines d'entre elles s'intègrent dans un tableau plus vaste de maladies neuro-endocrines multiples (NEM 1 et 2). Les caractéristiques de ce type de tumeurs sont :

- pour les tumeurs malignes : leur profil évolutif relativement lent (certains malades peuvent vivre plus de 10 ans avec une maladie métastatique, le taux de survie des patients métastatiques étant cependant de 50 % à 5 ans) ;
- pour les tumeurs malignes ou bénignes : leur capacité à sécréter des hormones en abondance (type d'hormone en rapport avec le type cellulaire endocrine) responsables de syndromes cliniques pouvant mettre en jeu le pronostic vital. La forme tumorale la plus fréquente est l'insulinome, mais il existe des gastrinomes (responsables du syndrome de Zollinger-Ellison), des glucagonomes, des vipomes responsables d'une diarrhée aqueuse hypokaliémique achlorhydrique. Les tumeurs endocrines ne sont cependant pas toutes sécrétantes.

► Évolution naturelle

La grande richesse du réseau veinolymphatique du pancréas (fig. 8.5) explique la précocité de l'extension régionale (qui peut également concerner le duodénum, l'estomac, le tronc porte) et de l'extension métastatique à distance.

► **Fig. 8.5.** Anatomie schématique du pancréas. ►



L'extension se fait :

- pour les tumeurs de la tête : vers les ganglions rétroduodénaux-pancréatiques, puis vers les pédicules hépatique, mésentérique et cœliaque ;
- pour les tumeurs du corps et de la queue : vers le plexus cœliaque, le pédicule splénique et le péritoine.

Les métastases sont fréquentes (présente une fois sur deux au moment du diagnostic), principalement hépatiques.

► **Diagnostic**

► **Symptômes**

Les symptômes initiaux des cancers pancréatiques sont insidieux voire absents, la maladie pouvant se révéler au stade d'extension métastatique. Il est fréquemment retrouvé un inconfort épigastrique avec altération de l'état général et amaigrissement rapide et profond.

Les symptômes peuvent varier en fonction de la localisation de la tumeur dans le pancréas :

- les cancers céphaliques s'accompagnent classiquement d'un ictère obstructif révélateur (obstruction du cholédoque dans sa portion intrapancréatique) : tableau d'ictère « nu » (sans fièvre, ni douleur...) ;
- les cancers corporéocaudaux s'accompagnent de douleurs splanchniques à irradiation dorsale habituellement améliorées par la flexion en avant du tronc (syndrome pancréatico-solaire témoignant de l'invasion du plexus) ;
- les localisations au niveau de l'ampoule de Vater peuvent être révélées par une hémorragie digestive.

Enfin, certains patients présentent de façon inaugurale une pathologie phlébitique pouvant prendre la forme d'une thrombophlébite migratrice de Trousseau siégeant souvent aux membres supérieurs. Parfois une aggravation ou l'apparition d'un diabète peut être le signe révélateur.

L'examen physique peut parfois retrouver une masse épigastrique palpable, une hépatomégalie métastatique ou une adénopathie sus-claviculaire.

► **Méthodes du diagnostic**

Le tableau clinique est souvent très évocateur de cancer du pancréas :

- masse pancréatique avec douleurs splanchniques caractéristiques ;
- ou bien ictère nu en fonction de la localisation de la masse pancréatique ;
- avec une altération plus ou moins prononcée de l'état général.

Le diagnostic sera confirmé par biopsie de la masse pancréatique. Cependant, les biopsies pancréatiques ne sont pas toujours de réalisation aisée compte tenu de la situation anatomique du pancréas, de sa proximité avec les gros vaisseaux. Ainsi, devant un tableau où il existe une tumeur pancréatique résécable chez un malade opérable, l'exérèse chirurgicale est souvent réalisée sans biopsie préalable et la nature tumorale est confirmée par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire. En dehors de cette situation : une biopsie guidée est réalisée sous échographie ou scanner ou sous écho-endoscopie quand ce dernier examen est indiqué. Dans le cas où il existe des métastases plus faciles d'accès (localisation hépatique le plus souvent), ce sont elles qui seront biopsiées.

► **Évaluation préthérapeutique**

► **Bilan**

Le bilan préthérapeutique doit évaluer :

- l'état général du patient : opérabilité, état nutritionnel, symptômes... ;
- la résécabilité de la tumeur.

Outre le bilan clinique, biologique (bilan général dont hépatique, glycémie et marqueur CA 19-9) et nutritionnel, les examens complémentaires utiles sont essentiellement radiologiques :

- échographie abdominale : souvent réalisée en première intention devant les symptômes révélateurs. Elle peut retrouver une masse pancréatique, une éventuelle dilatation des voies biliaires, des localisations secondaires hépatiques ;
- tomodensitométrie abdominale : c'est l'examen de référence pour l'appréciation de la résecabilité. Elle permet notamment d'apprécier les rapports de la tumeur avec les organes de voisinage et en particulier les axes vasculaires mésentérique et porte. Elle visualise les éventuelles métastases ganglionnaires et hépatiques, et peut guider les biopsies ;
- radiographie thoracique : à la recherche de métastases pulmonaires.

Et de façon non systématique :

- l'écho-endoscopie (réalisée sous anesthésie) : elle permet une analyse détaillée de l'extension tumorale locale et des ganglions péri-pancréatiques. Elle peut être justifiée afin de préciser les critères de résecabilité et permet la réalisation de biopsies guidées ;
- l'endoscopie rétrograde du canal de Wirsung avec cholangio-pancréatographie (sous anesthésie) : elle peut être utile au diagnostic de cancer ampullaire ou de sténose canalaire. Elle permet la mise en place d'une endoprothèse biliaire en cas de nécessité de drainage biliaire.

Cependant, malgré la performance des examens préopératoires, la découverte de métastases, d'une carcinose péritonéale ou d'une extension locorégionale avancée est fréquente au cours de l'exploration chirurgicale. Ainsi, l'exploration complète de la cavité abdominale lors du premier temps opératoire fait partie intégrante de l'évaluation. Une coelioscopie exploratrice peut faire partie du bilan préthérapeutique dans le but d'éviter éventuellement une laparotomie inutile.

► Classification

Tableau 8.XVI. Classification TNM des cancers pancréatiques

T1	Tumeur limitée au pancréas
T1a	< 2 cm
T1b	> 2 cm
T2	Tumeur étendue au duodénum, à la voie biliaire principale ou aux tissus péripancréatiques
T3	Tumeur étendue à l'estomac, à la rate, au côlon ou aux gros vaisseaux voisins
N0	Pas d'adénopathie régionale
N1	Adénopathie(s) régionale(s)

► Paramètres du pronostic

Le principal paramètre pronostique est le type histologique : les adénocarcinomes pancréatiques sont de très mauvais pronostic alors que les tumeurs endocrines du pancréas sont de relativement bon pronostic.

Pour les adénocarcinomes pancréatiques, le pronostic repose essentiellement sur le stade tumoral. Cependant, même pour les stades de début, le pronostic est mauvais et la guérison reste exceptionnelle. La médiane de survie des formes métastatiques est de trois à six mois, celle des formes locorégionales avancées non métastatiques est de six à neuf mois, celle des formes limitées est d'un an environ...

► **Traitement**

Tout cancer du pancréas pose le problème d'une indication opératoire, la chirurgie restant le moyen unique d'obtenir une guérison définitive même s'il s'agit d'une éventualité rare. Les autres traitements, radiothérapiques et chimiothérapiques, ne jouent qu'un rôle mineur, soit adjuvant soit palliatif.

► **Prévention**

En l'absence de facteurs de risque clairement identifiés et de moyen efficace de diagnostic précoce la prévention du cancer du pancréas et le dépistage ne sont actuellement pas possibles.

► **Méthodes thérapeutiques**

Préambule : données anatomiques

La situation anatomique du pancréas est particulière : postérieure, rétropéritonéale, immédiatement en avant des gros axes vasculaires, cave et aortique, et de leurs branches mésentéricocœliaques. Il possède par ailleurs un riche réseau de drainage veineux et lymphatique de topographie commune. Enfin, sa vascularisation artérielle conditionne les possibilités de la chirurgie pancréatique, avec de fréquentes variations anatomiques individuelles.

Chirurgie

Chirurgie curative • Elle n'est possible que chez 10 % à 20 % des malades au maximum et, même si elle représente le seul traitement à visée curative, ses résultats sont décevants (*cf. infra*).

La chirurgie à visée curative consiste en une pancréatectomie dont le type est adapté à la localisation de la tumeur pancréatique :

- duodéno pancréatectomie céphalique pour les tumeurs de la tête et de l'isthme du pancréas ;
- spléno pancréatectomie gauche pour les tumeurs du corps et de la queue du pancréas ;
- la pancréatectomie totale voire régionale a été abandonnée (du fait des taux très élevés de complications et des mauvais résultats carcinologiques).

Chirurgie palliative • En cas d'impossibilité de résection en peropératoire, il est possible de réaliser des interventions palliatives :

- dérivation biliaire par anastomose hépaticojéjunale en cas d'ictère par obstruction biliaire ;
- dérivation digestive par anastomose gastrojéjunale en cas d'obstruction duodénale.

Parfois, le geste se limite à la mise en place d'une prothèse biliaire par intubation transtumorale, à l'alcoolisation du plexus coélique à visée antalgique en cas de syndrome solaire...

Complications • Toutes ces chirurgies, mêmes palliatives, comportent une morbidité élevée (20 %) et un taux de mortalité non négligeable bien qu'en forte baisse au cours de ces dernières années (5 %), en partie liés au mauvais état général initial des patients.

Radiothérapie externe

Adjuvant • Les mauvais résultats de la chirurgie d'exérèse ont conduit à envisager une irradiation plus ou moins combinée à la chimiothérapie postopératoire ou préopératoire (40 à 50 Gy + 5-FU IV). Les résultats ont été

encourageants chez des petits groupes de malades très sélectionnés. Ces modalités thérapeutiques ne sont cependant pas validées par des études randomisées et chez un plus grand nombre de patients. Elles ne constituent donc pas à l'heure actuelle une option thérapeutique en dehors d'essais cliniques.

Peropératoire • Au cours de l'intervention, il a été proposé d'améliorer le contrôle local des maladies réséquables en réalisant soit une curiethérapie des bords d'exérèse soit une irradiation peropératoire du lit tumoral. Il semble exister là aussi une amélioration de la survie pour ces observations privilégiées. Outre le fait qu'il s'agit d'une technique lourde et très peu diffusée, les mêmes remarques que précédemment doivent être faites (option thérapeutique non standard).

Palliative • Enfin, l'irradiation externe est proposée à titre antalgique lors des syndromes compressifs coeliaques. Couplée aux techniques modernes d'algologie (infiltration coeliaque, cathéter intrathécal et réservoir à morphine), elle permet une sédation correcte pendant le temps de la survie.

Chimiothérapie

Le cancer du pancréas est très peu chimiosensible. Les taux de réponse tumorale sont faibles, quelles que soient les associations étudiées, alors que les toxicités peuvent être fréquentes et invalidantes surtout chez ces patients présentant souvent un état général précaire.

La chimiothérapie adjuvante n'a pas fait la preuve de son efficacité.

À titre palliatif, la chimiothérapie n'a pas démontré d'effet en terme d'amélioration de la survie. En revanche, chez des patients dont l'état général n'est pas trop altéré, elle peut induire un bénéfice clinique et, par là, une amélioration de la qualité de vie.

► Stratégie

Cancers en phase locorégionale

Cancer résécable • Le traitement repose sur la chirurgie seule. Rappelons que, malgré les critères de résécabilité préopératoire, il n'est pas rare de constater une non résécabilité en peropératoire et, même si la tumeur semble résécable et est réséquée, de constater sur l'analyse de la pièce opératoire que la résection n'a pas été complète...

Aucun traitement adjuvant pré- ou postopératoire n'a fait la preuve de son efficacité. Des essais étudiant la radiochimiothérapie ou la chimiothérapie seule sont en cours.

Cancer non résécable • Le traitement est identique à celui des formes métastatiques.

Certains proposent, chez les patients en bon état général, une radiochimiothérapie focalisée sur l'aire pancréatique. Il s'agit cependant d'un traitement non curatif.

Cancers métastatiques

Le traitement repose sur la prise en charge des symptômes et l'objectif est la qualité de vie. Dans ce cadre une monochimiothérapie peut être indiquée chez certains patients demandeurs sans altération profonde de l'état général.

La prise en charge des symptômes peut faire appel à :

- l'infiltration ou alcoolisation du plexus solaire, la prescription d'antalgiques majeurs, la radiothérapie pour le contrôle des douleurs ;
- la mise en place de prothèse ou la chirurgie digestive pour la levée d'obstacles biliaire ou digestif ;
- le soutien psychologique et nutritionnel...

► Surveillance

► Résultats

Les résultats du traitement du cancer du pancréas (pour sa forme classique, l'adénocarcinome) sont mauvais ; même lorsqu'il s'agit des traitements à visée curative. Tous stades confondus la survie à 5 ans est inférieure à 3 % ; même pour le petit sous-groupe des malades opérés à visée curative la survie à 5 ans est inférieure à 10 % (de l'ordre de 8 %). Cependant, ce sont ces derniers patients qui ont la plus longue survie (18 mois à 2 ans en moyenne alors qu'elle n'est que de 3 à 6 mois pour les formes métastatiques).

► Suivi des patients

La recherche d'une récurrence tumorale n'a aucune utilité dans le suivi des adénocarcinomes pancréatiques : elle ne débouche sur aucun traitement efficace. Seule la prise en charge des symptômes importe.

Le suivi des patients doit donc se limiter à la recherche des complications de la chirurgie (*Dumping syndrome*, insuffisance pancréatique exocrine, dénutrition) et à la recherche de symptômes liés à une récurrence.

❗ Points clés

- Épidémiologie : la fréquence du cancer pancréatique est très vraisemblablement largement sous-estimée. Il se situe au quatrième rang des cancers digestifs.
- Diagnostic : le diagnostic est presque toujours tardif. Les formes céphaliques se révèlent le plus souvent par un ictère nu, les formes corporocaudales par des douleurs souvent intenses et transfixiantes. Une altération de l'état général et un amaigrissement important sont fréquents.
- Histologie et pronostic : le cancer pancréatique est classiquement un adénocarcinome développé à partir des cellules canalaire du pancréas exocrine (95 %). Son pronostic est mauvais. Parmi les autres types tumoraux, les tumeurs endocrines développées à partir des cellules du pancréas endocrines sont susceptibles de provoquer des syndromes hormonaux et sont de pronostic bien meilleur que les adénocarcinomes.
- Bilan d'extension : le bilan préthérapeutique évalue l'état général du patient et son opérabilité d'une part et le stade de la tumeur et sa résécabilité d'autre part. Outre l'évaluation clinique, biologique et nutritionnelle, il repose sur l'échographie abdominale et le scanner abdominal, voire l'écho-endoscopie. Malgré cela, l'exploration peropératoire révèle souvent une extension locale ou générale non visualisée sur le bilan préopératoire.
- Traitement des formes résécables : il repose sur la chirurgie d'exérèse sans autre traitement adjuvant. Bien que ce soit le seul traitement à visée curative, l'exérèse chirurgicale a des résultats décevants. De plus, elle ne s'adresse qu'à environ 10 % de l'ensemble des malades (les autres étant non opérables ou ayant une tumeur non résécable ou métastatique) et reste un geste lourd.

❗ Points clés (suite)

- Traitement des formes non résécables ou métastatiques : il repose sur le traitement des symptômes et peut faire appel aux opiacés, aux traitements endoscopiques... Aucun traitement spécifique n'a clairement fait la preuve d'un allongement de la survie ; cependant, dans certains cas, la chimiothérapie permet une amélioration de la qualité de vie.

■ CANCERS DU CANAL ANAL

N. DALY-SCHVEITZER

Les cancers du canal anal, en majorité des carcinomes épidermoïdes, ont fait l'objet d'une transformation radicale de leur traitement au cours des dernières décades allant de la résection chirurgicale à type d'amputation anorectale aux méthodes conservatrices radiothérapiques ou radiochimiothérapiques.

■ **Épidémiologie et étiologie**

■ **Épidémiologie**

Représentant 3 à 5 % des cancers anorectaux, les carcinomes épidermoïdes du canal anal surviennent dans 80 % des cas chez des patients de plus de 60 ans avec un *sex-ratio* de 2-3/1 en faveur des femmes. Les cancers de la marge anale sont en revanche plus fréquents chez les hommes.

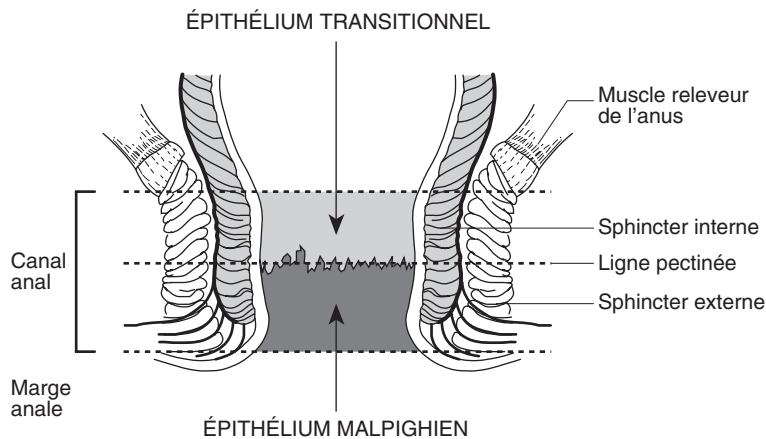
■ **Étiologie**

Il est maintenant admis que les rapports sexuels anaux sont un facteur de risque, au moins chez l'homme. Par ailleurs, les infections à papillomavirus (HPV-6 et 11), l'existence de condylomes acuminés anaux sont des lésions associées fréquentes dans la population à risque précédente. Les fistules anales chroniques favorisent l'apparition d'adénocarcinomes mucineux anaux.

■ **Données anatomiques**

Les cancers du canal anal sont à distinguer des cancers de la marge anale qui sont en fait des cancers cutanés purs, situés dans une zone anopérinéale allant de la ligne dentinée à 5 cm en périphérie. Les cancers anaux siègent dans la zone de jonction cutanéomuqueuse située entre la marge anale et l'anneau anorectal (bord supérieur du sphincter anal interne) c'est-à-dire sur une longueur d'environ 5 cm (fig. 8.6). L'épithélium est d'abord malpighien stratifié, puis cuboïdal au regard des colonnes rectales de Morgagni expliquant la possibilité de développement de carcinomes transitionnels ou cloacogéniques. Les glandes anales situées profondément dans les colonnes de Morgagni peuvent être à l'origine de rares adénocarcinomes mucineux. Le drainage lymphatique de la région anale est particulièrement riche : si la marge anale est de drainage purement inguinal interne, le canal se draine à la fois dans les aires inguinales et dans les aires iliaques ou mésentériques inférieures par l'intermédiaire des relais prérectaux puis des chaînes hémorroïdales inférieure et moyenne.

► **Fig. 8.6.** Anatomie schématique du canal anal (coupe frontale). ►



L'évolution spontanée des cancers anaux se fait vers l'infiltration locale circonférentielle et infiltrante avec extension ganglionnaire fréquente ; le risque ganglionnaire est de l'ordre de 30 % en moyenne, tant au niveau inguinal qu'iliaque, bien qu'il soit quasi nul pour les petites tumeurs (< 2 cm) non infiltrantes.

► **Diagnostic**

► **Diagnostic clinique**

La symptomatologie des cancers anaux est la même que celle de la pathologie bénigne locale, en particulier hémorroïdaire, ce qui explique la fréquence des diagnostics tardifs : saignements, douleurs, sensation de corps étranger intra-anal, prurit sont les symptômes les plus fréquents.

L'examen local est parfois difficile sans anesthésie et comporte un toucher rectal, une anorectoscopie avec biopsies à la pince. L'examen est complété par la palpation des creux inguinaux, de la partie basse du mésorectum accessible au doigt, avec cytoponction en cas d'adénomégalie, d'un cliché thoracique, d'une échographie hépatique et d'une tomodensitométrie pelvienne.

► **Diagnostic anatomopathologique**

Il existe plusieurs formes histologiques de cancers du canal anal (tableau 8.XVII), mais la plus fréquente est représentée par les carcinomes épidermoïdes (75 %) ; le sous-type basaloïde ou cloacogénique atteint 20 %.

Tableau 8.XVII. Formes anatomopathologiques des cancers anaux

Type	Fréquence (%)
Carcinome épidermoïde	75
Sous-type basaloïde ou cloacogénique	20
Adénocarcinome	25
Indifférencié	rare
Mélanome malin	< 5

► Diagnostic d'extension, classification (tableau 8.XVII)

Il est important de noter, au-delà du volume tumoral, l'étendue en surface par rapport à la circonférence anale, la hauteur dans le sens craniocaudal et surtout l'aspect macroscopique exophytique superficiel ou ulcéronodulaire infiltrant.

Tableau 8.XVIII. Classification TNM des carcinomes du canal anal

T1	Tumeur < 2 cm
T2	Tumeur > 2 cm et < 5 cm
T3	Tumeur > 5 cm
T4	Tumeur envahissant les organes de voisinage (urètre, vagin, prostate, vessie)
N0	Pas d'adénopathie régionale palpable
N1	Adénopathie palpable dans la gaine péirectale
N2	Adénopathie(s) métastatique(s) iliaque(s) et/ou inguinale(s) unilatérales
N3	Adénopathie(s) métastatique(s) iliaque(s) et/ou inguinale(s) bilatérales

► Principes de traitement et résultats

Pendant longtemps traités chirurgicalement soit par excision locale des petites lésions soit par amputation anorectale des tumeurs plus volumineuses, les carcinomes épidermoïdes du canal anal ont progressivement fait l'objet de traitements conservateurs non chirurgicaux d'abord radiothérapiques avec ou sans curiethérapie, puis radiochimiothérapiques.

En effet, ces carcinomes témoignent d'une sensibilité particulière aux traitements cytotoxiques, à la fois importante et d'expression clinique retardée (six à huit semaines en général), leur situation anatomique les rendant accessibles à une irradiation locale comme le réalise la curiethérapie interstitielle.

► Traitement de la tumeur primitive

Les petites lésions (T1 et T2 superficiels) sont traitées au mieux par une irradiation externe première (canal anal et aires ganglionnaires inguinopelvien-nes) suivie six à huit semaines plus tard d'une curiethérapie interstitielle à l'aide de fils d'iridium 192 traitant la totalité de la zone tumorale initiale ; il est alors fréquent de constater que lors de la curiethérapie toute maladie macroscopique clinique a disparu, les biopsies systématiques revenant souvent négatives.

Les lésions plus volumineuses (T2 infiltrant, T3) constituent théoriquement des indications chirurgicales avec ou sans radiothérapie première. L'introduction d'associations simultanées radiochimiothérapiques (mitomycine ou cisplatine et 5-FU concomitants) permet aujourd'hui de proposer une attitude conservatrice avec chirurgie de deuxième intention en cas d'échec. Les tumeurs classées T4 sont des indications chirurgicales, souvent à type d'exentération.

Les résultats obtenus avec cette approche thérapeutique sont :

- T1 et T2 superficiels : 70 à 80 % de survie sans maladie évolutive à 5 ans, avec un taux de complications justifiant une chirurgie seconde de l'ordre de 10 % ;
- T3, 30 : 50 % de survie à 5 ans avec un taux de complications plus élevé.

► **Traitement des aires ganglionnaires**

Les petites tumeurs N0 ont un risque ganglionnaire faible permettant d'exclure les aires ganglionnaires du traitement initial à la condition d'un suivi régulier et prolongé. Pour les tumeurs plus volumineuses, les patients N0 reçoivent une irradiation prophylactique pelvienne et inguinale interne et moyenne lors de l'irradiation précuriethérapique. Le taux d'échec est alors inférieur à 10 %.

Les patients présentant des adénopathies inguinales ou pelviennes synchrones du diagnostic de la tumeur primitive ont en règle un très mauvais pronostic par diffusion métastatique rapide.

► **Formes particulières**

► **Carcinomes développés sur fistule anale chronique**

Il s'agit alors souvent d'adénocarcinomes parfois mucineux, constituant alors une indication chirurgicale. Les formes épidermoïdes bénéficient de l'association radiochirurgicale mais avec un recours à la chirurgie plus fréquent que dans les formes « spontanées ».

► **Maladie de Bowen**

L'excision locale constitue l'indication la plus fréquente pour les formes restées superficielles. Si la maladie est infiltrante, elle est traitée comme une forme épidermoïde.

► **Maladie de Paget**

Elle constitue souvent la traduction superficielle d'un adénocarcinome développé à partir d'une glande péri-anale. S'il s'agit d'une forme isolée superficielle, elle est traitée par excision simple.

► **Mélanome malin**

Il s'agit alors d'une indication chirurgicale avec les mêmes règles que celles appliquées aux mélanomes cutanés (*cf.* chapitre 7).

Cancers bronchopulmonaires¹

9

N. DALY-SCHVEITZER

- ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE
- DIAGNOSTIC
- ÉVALUATION PRÉTHÉRAPEUTIQUE
- TRAITEMENT

Les cancers bronchopulmonaires représentent près de 20 % des cancers masculins, environ 10 % chez la femme. Ils sont responsables d'un tiers des décès par cancers chez l'homme (première cause de décès par cancer), de 20 % chez la femme (troisième cause de décès par cancer), la survie globale restant faible de l'ordre de 15 % à 5 ans, toutes formes et tous stades confondus. Seuls un tiers des patients sont éligibles pour une chirurgie d'exérèse au moment du diagnostic. À l'heure actuelle, les stratégies thérapeutiques adoptées se sont diversifiées en fonction du type histologique et font appel à une démarche largement pluridisciplinaire.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE

Le tabagisme est le facteur de risque largement dominant des cancers bronchopulmonaires (CBP) avec une relation directe entre le niveau de risque et l'importance et l'ancienneté de la consommation de tabac. Au cours des vingt dernières années, une diminution sensible du tabagisme masculin dans les pays développés a été constatée, même si l'incidence des CBP n'a pas baissé en raison du délai d'apparition de ces maladies (75-80/100 000 par an). En revanche, dans le même temps le taux d'intoxication tabagique chez les femmes a nettement augmenté dans les mêmes pays, s'accompagnant d'une élévation progressive de l'incidence des CBP dans ce groupe (25-30/100 000 par an).

L'âge moyen de survenue est de 60 ans, moins de 1 % des CBP survenant avant 35 ans.

D'autres facteurs de risque sont reconnus dans la survenue des CBP :

- l'asbestose augmente le risque de mésothéliome pleural, mais aussi de CBP, en particulier en association avec le tabagisme ;
- la pollution atmosphérique est retenue comme facteur de risque comme le démontrent les enquêtes d'épidémiologie géographique ;
- l'irradiation externe, essentiellement professionnelle (mineurs d'uranium ou d'or) ;
- l'exposition à des métaux comme le nickel, l'argent, mais aussi le chrome, le cadmium, le béryllium, le cobalt, le sélénium, a été reconnue carcinogène chez l'animal et fait partie des risques professionnels reconnus ;
- certains composés chimiques comme les chlorométhyléthers.

1. Item n° 157. Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.
Pour la partie tumeurs secondaires du poumon, voir le chapitre 17 : Métastases et maladie métastatique.

DIAGNOSTIC

Diagnostic clinique

Les symptômes initiaux sont extrêmement variés et peu spécifiques à type de modifications de la symptomatologie bronchopulmonaire habituelle chez un tabagique chronique : toux, douleurs thoraciques, expectoration colorée ou hémoptoïque, dyspnée.

La symptomatologie peut être systématisée en fonction des différents modes d'évolution :

- croissance endobronchique :
 - toux,
 - hémoptysie,
 - *wheezing*,
 - dyspnée,
 - pneumopathie ou surinfections à répétition ;
- envahissement de structures périphériques :
 - dyspnée « restrictive »,
 - douleurs toux et épanchement lors d'une participation pleurale,
 - douleur pariétale avec névralgie scapulo-brachiale lors de tumeurs apicales (syndrome de Pancoast et Tobias) ;
- envahissement de structures médianes (adénopathies ou extension de contiguïté) :
 - dysphagie (œsophage),
 - toux, dyspnée et stridor (trachée),
 - dysphonie par paralysie récurrentielle gauche,
 - dyspnée par paralysie phrénique,
 - syndrome de Claude Bernard-Horner par atteinte sympathique,
 - syndrome cave supérieur,
 - toux et dyspnée sévère d'une lymphangite carcinomateuse,
 - fibrillation auriculaire, tamponnade lors d'une extension péricardique ;
- manifestations extrathoraciques :
 - altération de l'état général : localisation métastatique « premier symptôme » (squelette, cerveau, foie, surrénales), les cancers bronchopulmonaires étant les pourvoyeurs les plus fréquents de syndromes métastatiques inauguraux,
 - syndrome paranéoplasique : hippocratisme digital, ostéopathie hypertrophiante pneumique, syndrome de Schwartz-Bartter, endocrinopathies diverses, neuropathie périphérique, polymyosite, sclérodermie, phlébite...

Diagnostic précoce

Les stratégies de diagnostic précoce sont peu performantes y compris dans les groupes à risque : cytologie des crachats avec fibroscopie si anomalie, cliché thoracique systématique, fibroscopie régulière avec brossage et lavage bronchique, aucune de ces méthodes n'a permis de mettre en évidence une amélioration pronostique lors de la découverte d'un CBP. De ce fait, la seule stratégie recevable est celle de la prévention primaire par suppression des facteurs de risque connus et en particulier du tabagisme.

► **Procédures diagnostiques complémentaires**

► **Radiographie thoracique**

La réalisation de clichés thoraciques de face et de profil constitue le premier temps indispensable des explorations complémentaires. Ils peuvent montrer :

- une lésion périphérique ;
- une hypertrophie hilare de type ganglionnaire ;
- des signes indirects comme une atélectasie, un épanchement pleural.

► **Endoscopie bronchique**

Réalisée avec un fibroscope sous anesthésie locale pharyngolaryngée, elle constitue l'examen clef permettant la visualisation directe de la tumeur, sa topographie bronchique exacte et sa biopsie. Elle est systématiquement couplée à une aspiration bronchique aux fins d'examen cytologique. Dans plus de 80 % des cas, le diagnostic histologique définitif est obtenu lors de l'endoscopie de première intention. Quand le diagnostic de certitude n'a pas pu être obtenu par ce moyen, d'autres explorations restent possibles :

- cytoponction et/ou biopsie transpariétale sous TDM pour les lésions périphériques ;
- médiastinoscopie pour les formations tumorales médiastinales.

► **Diagnostic histologique**

Il existe quatre grands types histologiques de CBP : carcinome épidermoïde, adénocarcinome, carcinome anaplasique à petites cellules et carcinome anaplasique à grandes cellules.

► **Carcinome épidermoïde**

Il s'agit de la forme classiquement la plus fréquente (25 à 30 %), développée à partir d'un épithélium bronchique métaplasique et de topographie proximale dans deux tiers des cas.

► **Adénocarcinome**

Son incidence est en augmentation puisqu'elle est aujourd'hui du même niveau que celle de la forme épidermoïde voire supérieure (30 à 40 %). La topographie lésionnelle est souvent périphérique. Il existe une forme particulière d'adénocarcinome, le carcinome bronchio-alvéolaire souvent de présentation diffuse, parfois bilatérale.

► **Carcinome anaplasique à petites cellules**

Cette forme particulière (20 à 25 %) constitue une entité à part entière compte tenu de sa très grande évolutivité locale et métastatique, le taux de maladies limitées au thorax lors du diagnostic ne dépassant pas 25 %. L'extension métastatique se fait vers les ganglions médiastinaux et abdominaux, le cerveau, l'os et la moelle osseuse, le foie, les surrénales. Il existe plusieurs formes histologiques différentes dont celle dite « en grains d'avoine » sans incidence nette sur le pronostic.

► **Carcinome à grandes cellules**

Forme la moins fréquente (10 %), elle présente une évolution voisine de celles des adénocarcinomes.

ÉVALUATION PRÉTHÉRAPEUTIQUE

L'évaluation préthérapeutique est différente suivant l'objectif poursuivi et en particulier la perspective d'une chirurgie d'exérèse. Ainsi, les carcinomes anaplasiques à petites cellules qui constituent *a priori* une contre-indication opératoire du fait de leur très grande et précoce diffusion métastatique font l'objet d'une évaluation différente des autres formes pour lesquelles la discussion chirurgicale est primordiale.

■ **Carcinome anaplasique à petites cellules**

L'évaluation préthérapeutique comporte :

- une tomодensitométrie thoracique qui a une place prépondérante faisant la part entre tumeur solide et images indirectes (atélectasie, épanchement pleural), recherchant des adénopathies médiastinales ; l'examen est le plus souvent étendu à la cavité abdominale à la recherche d'adénopathies rétropéritonéales, de localisations surrenaliennes ou hépatiques, ainsi qu'à l'encéphale, tant la fréquence des localisations cérébrales à ce niveau est importante dans cette forme ;
- une scintigraphie osseuse ;
- une biopsie ostéomédullaire à la recherche d'un envahissement métastatique mais permettant par ailleurs de préciser la richesse hématopoïétique avant traitement ;
- l'exploration biologique recherche d'un syndrome paranéoplasique biologique, ici essentiellement un syndrome de Schwartz-Bartter ou une hypercalcémie ;
- le dosage des marqueurs tumoraux n'a d'utilité réelle qu'à titre de référence permettant de suivre l'évolution de leur taux sous traitement : la NSE ou *Neuron Specific Enolase*, iso-enzyme de l'enolase, est le marqueur le plus utile dans cette forme, son taux étant élevé dans trois quarts des cas et dans près de 90 % des formes métastatiques.

■ **Autres formes histologiques**

Dans les autres formes histologiques, deux évaluations concomitantes et intriquées doivent être réalisées, à savoir le diagnostic d'extension et le diagnostic d'opérabilité.

Pour ce qui est du diagnostic d'extension, il n'y pas de différence majeure avec la procédure choisie pour les formes anaplasiques à petites cellules si ce n'est que le TDM cérébral n'est pas indispensable et que l'exploration abdominale peut être réduite à une échographie hépatique.

Depuis quelques années, la tomographie en émission de positrons (TEP) utilisant comme traceur isotopique le glucose marqué au fluor 18 (FDG) a permis au décours d'un examen « corps entier » d'améliorer la performance de l'imagerie préthérapeutique, aussi bien en découvrant des anomalies jusque-là méconnues par les autres techniques d'imagerie qu'en dédouanant des anomalies notamment tomодensitométries.

Sur le plan biologique, le marqueur le plus utile est alors l'ACE.

Le diagnostic de résecabilité chirurgicale repose sur plusieurs éléments :

- la topographie tumorale, sa situation dans l'arbre bronchique, en particulier par rapport à la carène, sont précisées par la fibroscopie ;
- l'extension pariétale, pleurale et/ou costale est explorée par la TDM éventuellement complétée par l'IRM ;

- l'existence d'adénopathies médiastinales est évaluée par la tomодensitométrie, utilement complétée par une exploration TEP, et éventuellement par une médiastinoscopie avec biopsie dans les situations restant douteuses après les explorations précédentes.

D'autres explorations visent à apprécier l'opérabilité du patient :

- exploration fonctionnelle respiratoire ;
- scintigraphie pulmonaire ventilation-perfusion.

■ Classifications

Pour les carcinomes non anaplasiques à petites cellules, la classification la plus utilisée est le TNM de l'UICC (tableau 9.I) :

- T1 : tumeur de moins de 3 cm à distance de la plèvre de concernant pas une bronche plus proximale que lobaire ;
- T2 : tumeur de plus de 3 cm ou envahissant une bronche souche en restant à plus de 2 cm de la carène, ou envahissant la plèvre viscérale, ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive ne concernant pas tout le poumon ;
- T3 : tumeur de taille indifférente envahissant directement une des structures suivantes : paroi thoracique, diaphragme, plèvre médiastinale, péricarde, ou concernant une bronche souche à moins de 2 cm de la carène sans envahissement carinal, ou associée à une atélectasie ou une pneumopathie obstructive concernant l'ensemble du poumon ;
- T4 : tumeur de taille indifférente envahissant directement une des structures suivantes : médiastin, cœur, gros vaisseaux, trachée, œsophage, corps vertébral, carène, ou tumeur avec épanchement pleural néoplasique ;
- N1 : adénopathie métastatique péribronchique et/ou hilare homolatérale ;
- N2 : adénopathie métastatique médiastinale homolatérale et/ou sous-carinale ;
- N3 : adénopathie métastatique médiastinale homolatérale ou hilare controlatérale, ou sus-claviculaire.

Tableau 9.I. Classification en stades des carcinomes non anaplasiques à petites cellules

Cancer occulte	Tx	N0	M0
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T2	N0	M0
Stade IIA	T1	N1	M0
Stade IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stade IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-N2	M0
Stade IIIB	Tout T	N3	M0
	T4	Tout N	M0
Stade IV	Tout T	Tout N	M1

Pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules, il est habituellement préféré une classification séparant :

- les formes pulmonaires et/ou pulmonaires et ganglionnaires médiastinales (I) ;
- des formes étendues hors du poumon et des ganglions médiastinaux (II).

TRAITEMENT

Moyens de traitement

Chirurgie

Pour les carcinomes non anaplasiques à petites cellules, elle constitue le traitement de choix des stades I et II, le choix de la technique dépendant de l'étendue et de la topographie lésionnelle ainsi que de l'état général, en particulier respiratoire du patient : lobectomie, pneumonectomie, résection atypique. Le but est de réaliser une exérèse macroscopiquement complète tout en conservant le maximum possible de tissu pulmonaire sain fonctionnel.

Il existe des contre-indications relatives non formelles : extension pariétale localisée, péricarde, sommet pulmonaire, envahissement phrénique.

L'existence de métastases viscérales, de volumineuses adénopathies médiastinales ou d'un épanchement pleural néoplasique constituent des contre-indications formelles.

Radiothérapie

L'irradiation des carcinomes non anaplasiques à petites cellules, peut avoir plusieurs buts :

- traitement adjuvant de la chirurgie initiale ;
- traitement exclusif à visée curative ;
- irradiation palliative d'une tumeur thoracique évoluée ;
- irradiation symptomatique d'une localisation métastatique.

Le niveau de dose utile en situation curative est de l'ordre de 60 Gy délivrés en cinq à six semaines. Un tel niveau de dose suppose des modifications de la taille des champs en cours d'irradiation et le plus souvent de leur orientation dans le but d'épargner relativement les organes intrathoraciques critiques : parenchyme pulmonaire, moelle épinière dorsale.

D'autres schémas de prescription ont été proposés en particulier en situation palliative : irradiation en deux temps, hyperfractionnement, hypofractionnement. Pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules, la radiothérapie peut être utilisée dans trois circonstances essentielles :

- irradiation de la lésion médiastinopulmonaire ;
- irradiation de sites fréquemment métastatiques peu accessibles à la chimiothérapie comme le cerveau ;
- irradiation symptomatique de localisations métastatiques.

Chimiothérapie

Pour les formes non anaplasiques à petites cellules, la chimiothérapie n'est envisagée que devant des maladies progressives localement évoluées (T4), récurrentes ou métastatiques. Elle peut dans le cadre d'essais cliniques être utilisée

à titre néo-adjuvant, c'est-à-dire avant tout traitement locorégional, chirurgical et/ou radiothérapique.

Elle fait appel essentiellement aux sels de platine associés à d'autres médicaments variés : le taux de réponse supérieure à 50 % ou complète est de l'ordre de 25 % avec une durée moyenne de huit mois pour les formes thoraciques avancées. Sa prescription à titre adjuvant après traitement thoracique complet n'est retenue que dans les stades III et dans le cadre d'essais prospectifs.

Pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules, la chimiothérapie représente l'essentiel du traitement quel que soit le stade initial. Il s'agit d'une polychimiothérapie comportant habituellement de la doxorubicine, un alkylant et un antimétabolite. Le taux de réponses complètes obtenues est de l'ordre de 80 % pour une durée moyenne de six mois, permettant d'obtenir un taux de survie à 2 ans de l'ordre de 20 à 25 %.

■ **Principes de traitement et résultats**

■ **Carcinomes non anaplasiques à petites cellules**

- Stades I et II : la chirurgie d'exérèse complète est l'objectif majeur éventuellement suivie d'une irradiation thoracique postopératoire en cas d'envahissement ganglionnaire médiastinal (pN2). La survie sans maladie évolutive à 5 ans est alors de 60 % pour les stades I et de 30 % pour les stades II ;
- stades III : quelles que soient les modalités thérapeutiques y compris avec chirurgie, la survie à 5 ans est de l'ordre de 5 à 15 %.

Schématiquement les stades III résécables et opérables sont traités par chirurgie suivie d'irradiation. Des essais thérapeutiques sont menés pour évaluer le bénéfice d'une chimiothérapie associée. Les stades III non résécables et/ou non opérables sont traités par une association chimiothérapie-radiothérapie, cette dernière n'étant réalisée qu'en l'absence d'épanchement pleural et si la fonction respiratoire le permet.

Les différentes formes histologiques des carcinomes non anaplasiques à petites cellules sont sans grande influence sur les résultats précédents.

■ **Carcinomes anaplasiques à petites cellules**

Compte tenu de l'évolutivité et de la diffusion de ces formes, la chirurgie d'exérèse est en règle contre-indiquée. Les taux élevés de réponse obtenus par la chimiothérapie ne se traduisent pas en termes de survie, la médiane restant à seize mois, mais avec un groupe de longs survivants au-delà de 2 ans de l'ordre de 10 à 15 %.

Pour les formes médiastinopulmonaires (I), la chimiosensibilité est évaluée sur trois cycles initiaux. Si une réponse majeure ou complète est obtenue, il est habituel de proposer une irradiation cérébrale dite « prophylactique » compte tenu du risque de localisation à ce niveau et du passage médiocre des médicaments dans l'encéphale. La suite du traitement consiste en une reprise de chimiothérapie pour trois cycles supplémentaires associés à une irradiation externe thoracique du volume lésionnel résiduel.

Au total, le taux de survie à 5 ans sans maladie évolutive ne dépasse pas 5 %.

Points clés

- Les cancers bronchopulmonaires représentent la première cause de décès par cancer chez l'homme et la troisième chez la femme. Ils sont essentiellement dus au tabagisme.
- Le diagnostic repose sur l'endoscopie bronchique et l'imagerie où la tomодensitométrie joue un rôle majeur.
- La stratégie d'évaluation et de traitement est largement fonction de la forme histologique.
- Pour les carcinomes anaplasiques à petites cellules, il n'y a pas d'indication chirurgicale, le traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie et la radiothérapie. La survie à 5 ans sans maladie évolutive est inférieure à 5 %.
- Pour les autres formes histologiques (épidermoïdes, adénocarcinomes), l'évaluation porte sur la résécabilité de la tumeur et l'opérabilité du patient. Si la chirurgie est refusée, le traitement associe chimiothérapie et radiothérapie. La survie à 5 ans sans maladie évolutive se situe entre 5 et 15 %.

- TUMEURS DE LA PROSTATE
- TUMEURS DU REIN
- TUMEURS DE LA VESSIE
- CANCERS DU TESTICULE

► TUMEURS DE LA PROSTATE¹

Alors que l'adénome se développe dans la prostate craniale, le cancer de la prostate prend naissance dans la partie périphérique de la glande, ou prostate caudale. Ce cancer est fréquent chez l'homme âgé. En dépit des progrès du dépistage, le pronostic global de la maladie reste médiocre en raison de la fréquence des formes d'emblée métastatique. Les traitements sont la chirurgie et/ou la radiothérapie pour les stades initiaux et l'hormonothérapie pour les formes métastatiques.

► ***Épidémiologie***

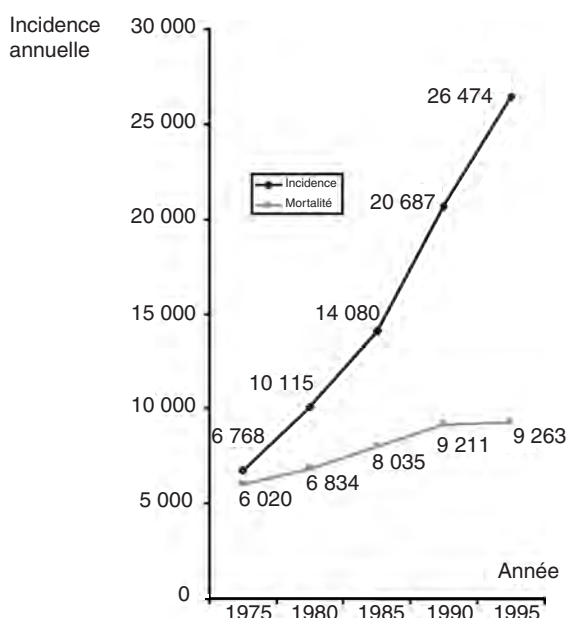
► **Incidence**

Le cancer de la prostate est le plus fréquent des cancers de l'homme (26 474 nouveaux cas en France, en 1995). Le risque pour un homme d'avoir un cancer de la prostate au cours de sa vie a été évalué à 7,8 soit un homme sur treize. L'incidence a augmenté de manière rapide depuis 1970 et semble se stabiliser dans les années les plus récentes. Le vieillissement de la population et l'amélioration des techniques de dépistage, expliquent la progression de l'incidence en Europe et en Amérique du Nord (plus de 180 % entre 1985 et 1995, fig. 10.1).

De nombreux cancers de la prostate ne sont pas diagnostiqués. Les études autopsiques d'hommes décédés d'autres causes ont montré que 30 % des hommes de moins de 50 ans présentaient un cancer latent de la prostate et les deux tiers après 80 ans. Les cancers trouvés à l'autopsie étaient petits, bien différenciés et peu invasifs. Les études cliniques par analyse de pièces de résection transurétrale de prostate ont confirmé la fréquence des cancers débutants. Ainsi, le cancer de la prostate est un processus lent et à étapes multiples avec des pauses entre les événements évolutifs.

1. Item n° 156. Tumeurs de la prostate.

► **Fig. 10.1.** Évolution de l'incidence et de la mortalité des cancers de la prostate en France (INSERM, 1995). ►



► Âge

Rare avant 50 ans, le cancer de la prostate augmente régulièrement avec l'âge pour atteindre un pic après 80 ans, où la maladie atteint un homme sur 100. L'âge moyen de survenue est de 70 ans.

► Mortalité

Le cancer de la prostate est la seconde cause de mortalité par cancer chez l'homme, la première étant le cancer du poumon. Ce cancer entraîne environ 9 000 décès en France. La mortalité est stable depuis 20 ans à un taux annuel de 30 pour 100 000.

► Facteurs de risque

L'étiologie des cancers de la prostate est mal connue. Les facteurs de risque sont ethniques, environnementaux, génétiques et hormonaux.

Race et âge

Les Noirs sont plus souvent atteints que les Blancs, et la race blanche bien davantage que les Asiatiques. Le facteur de risque le plus important reste d'être âgé de plus de 60 ans.

Activité sexuelle

Le rôle des maladies sexuelles et des virus n'a pas été établi. Il paraît exister un lien potentiel entre le cancer de la prostate et l'activité sexuelle, dont témoignerait à l'inverse la rareté de la maladie chez les prêtres catholiques.

Cancers familiaux

L'éventualité d'un risque familial, évalué à environ 10 % des cas, concerne les familles chez lesquelles deux sujets ont été atteints. Un gène de susceptibilité peut alors être localisé sur le chromosome 1 (gène HPC-1).

Régime alimentaire

L'alimentation hypercalorique et riche en graisses animales, pourrait expliquer les fortes incidences en Occident et, par contraste, un régime à base de riz, de végétaux (soja) et de poisson, la rareté dans les pays asiatiques. L'agent oncogène et le mécanisme d'action restent mal connus, on évoque la synthèse d'hormones sexuelles à partir du tissu adipeux. La 5- α réductase, qui transforme la testostérone en dihydrotestostérone, joue peut-être un rôle dans la carcinogenèse prostatique. Le rôle des hormones a été démontré chez l'animal, par l'administration d'androgènes. Chez l'homme, le cancer de la prostate est hormonodépendant. Les cellules malignes sont dotées de récepteurs hormonaux et leur croissance est ralentie par des agents anti-androgéniques.

L'exposition au cadmium et au zinc serait un facteur de risque chez les agriculteurs (fertilisants) et les travailleurs de la métallurgie du zinc.

■ Pathologie

■ Types histologiques

Le cancer de la prostate est un adénocarcinome dans 95 % des cas. Le dépistage des cancers de la prostate a permis de révéler l'existence de lésions précancéreuses (hyperplasies glandulaires atypiques) et de carcinomes *in situ*, dont le diagnostic est parfois difficile avec un cancer infiltrant. L'aspect histologique est souvent polymorphe avec des plages de différenciation variable. Pour cette raison, le grade histologique de Gleason apprécie la différenciation tumorale sur deux plages. Un grade élevé correspondant à un cancer peu différencié, est associé à un risque élevé de récurrence locale et de métastases.

■ Évolution naturelle

Locale

Le cancer s'étend progressivement aux deux lobes, (T2b), mais l'étape déterminante est le franchissement de la capsule prostatique (T3a). L'envahissement des vésicules séminales (T3b), du col vésical (T4) est corrélé avec un risque élevé de récurrence locale et métastatique.

Lymphatique

Les cancers de la prostate sont lymphophiles vers les ganglions iliaques externes et, ultérieurement, iliaques primitifs et lombo-aortiques. Le risque d'envahissement ganglionnaire augmente avec le stade local (tableau 10.1) et il est prédictif de l'apparition de métastases viscérales à distance chez 85 % des patients N⁺.

Tableau 10.I. Risque d’envahissement des ganglions pelviens en fonction du stade TNM et du volume tumoral (mesuré par l’échographie) des cancers prostatiques

Stade	Risque de N ⁺ pelviens	Volume en cm ³	Risque de N ⁺ pelviens (%)
T1	< 5 %	< 2,5	5
T2	5 à 25 selon le grade	2,5 à 8	34
T3	20 à 70 selon le grade	8 à 16	72

Métastases

Les métastases osseuses (M1), présentes d’emblée dans 50 % des cas, se localisent sur le bassin osseux, le rachis et les côtes. Les métastases hépatiques ou pulmonaires sont rares.

■ Dépistage

Le dépistage du cancer de la prostate chez un patient asymptomatique est possible par deux méthodes, le toucher rectal (TR) et le dosage du PSA (*Prostate Specific Antigen*).

Le TR devrait faire partie du bilan de santé annuel, mais l’évaluation de son efficacité est difficile, du fait de sa faible sensibilité.

Le dépistage par le PSA est controversé pour plusieurs raisons. La première est que le PSA est également augmenté dans des pathologies non cancéreuses fréquentes comme l’hypertrophie bénigne, les prostatites, et même dans les suites d’un rapport sexuel ou après un toucher rectal. Ainsi, ces faux positifs peuvent conduire à des actes non justifiés. Inversement, on connaît la possibilité, dans 20 % des cas, de cancer avec un PSA normal (faux négatifs). Enfin, plusieurs études n’ont pas démontré de réduction significative de la mortalité spécifique des populations dépistées par le PSA, particulièrement chez les hommes de plus de 70 ans. En conséquence, le dépistage de masse ou individuel par le PSA seul n’est pas actuellement recommandé en France (ANAES, 1998). À l’opposé, il existe des arguments favorables au dépistage. En particulier, on a observé aux États-Unis, une réduction de la mortalité par cancer de la prostate, corrélée avec le dépistage extensif par le PSA dans les années quatre-vingt-dix. À titre individuel, il apparaît licite de proposer un TR et un dosage du PSA, chez un patient asymptomatique, de plus de 55 ans, clairement informé et consentant.

■ Diagnostic

■ Circonstances de découverte

Syndrome prostatique

Les symptômes révélateurs habituels sont des troubles de la miction : une dysurie avec un jet faible, des besoins impérieux, voire une rétention aiguë, rarement une hémospémie ou une hématurie.

Découverte fortuite

De plus en plus souvent, un cancer est révélé par l’élévation isolée du PSA, chez un homme asymptomatique, ou lors de l’examen pathologique des copeaux de résection trans-urétrale d’un adénome de la prostate.

Troubles non urologiques

Des symptômes non urologiques témoignent de la diffusion de la maladie, un œdème mou d'une jambe, des douleurs osseuses ou des troubles généraux (asthénie, anémie, fièvre inexpliquée).

► Méthodes du diagnostic

Examen clinique

Il se résume au TR. Le TR fait partie de l'examen clinique de tout homme ayant un syndrome prostatique. Un cancer se manifeste par un nodule dur et mal limité, ou par une induration diffuse de la glande. Si tous les nodules ne correspondent pas à un cancer, toute anomalie du TR doit conduire à une prise en charge complémentaire.

Examens paracliniques

Échographie prostatique • L'échographie est une exploration très sensible et non invasive. L'examen par voie transrectale, nécessite une préparation par micro-lavement. L'aspect typique d'un cancer est une image hypoéchogène, irrégulière. L'échographie a peu de faux négatif (5 %), mais les images ne sont pas spécifiques. Des erreurs sont possibles avec une prostatite granulomateuse ou en cas d'antécédents de chirurgie prostatique. L'échographie est un examen opérateur-dépendant, dont la fiabilité augmente avec l'expérience de l'examineur.

Dosage du PSA • Le PSA doit être mesuré avant le TR, avant l'échographie ou la biopsie. Le taux normal de PSA est variable selon l'âge et la race : le seuil de normalité est inférieur à 4 ng/ml. Des taux jusqu'à 8-10 ng/ml sont compatibles avec une hypertrophie bénigne ou une prostatite. En cas de cancer, le taux de PSA est proportionnel au volume et à l'extension tumorale. La valeur prédictive positive augmente avec l'élévation du taux : elle est de 80 % pour un PSA > 10 ng/ml et de 90 % pour un PSA > 20 ng/ml. Si le PSA est normal, il faut savoir que le test peut être faussement négatif dans 20 % des cancers.

Au total, en cas de PSA > 10 ng/ml, le diagnostic de cancer est évoqué et une consultation spécialisée est à prévoir, de même qu'une biopsie. Entre 4 et 10 ng/ml, le diagnostic est incertain. Il faut alors, tenir compte de l'âge du patient, des données du TR, de l'échographie et recourir au rapport PSA libre/PSA total, qui améliore la discrimination entre cancer et hypertrophie bénigne.

Ponction biopsie de la prostate (PBP) • La PBP est l'examen décisif du diagnostic. La voie d'abord est transrectale, après lavement évacuateur, ou trans-périnéale. Les prélèvements sont effectués par une aiguille à guillotine et un pistolet à ressort (*biopty-gun*). Les biopsies sont guidées par l'échographie sur le nodule tumoral, sur les deux lobes et sur l'apex prostatique. Les cinq à six prélèvements sont repérés sur un schéma de la glande.

► Bilan d'extension, classifications

► Investigations

Elles consistent en :

- l'examen clinique avec un TR combiné à la palpation abdominale (volume et mobilité de la glande), palpation du foie (hépatomégalie) et des creux sus-claviculaires (adénopathie) ;

- l'échographie endorectale qui évalue le volume tumoral en cm³, une atteinte multifocale, un dépassement de la capsule ou une extension aux vésicules séminales ;
- un bilan biologique, comportant NFS, BES, enzymes hépatiques, fonction rénale et bilan d'hémostase (fibrinolyse et risque de CIVD dans les formes métastatiques) ;
- un cliché thoracique (métastases pulmonaires) ;
- une scintigraphie osseuse, systématique à partir d'un taux de PSA supérieur à 10 ng/ml. C'est l'examen le plus sensible dans la recherche de métastases osseuses, mais il manque de spécificité en raison de l'âge et de la fréquence de la pathologie rhumatismale bénigne. En cas de fixation anormale, une confrontation radioscintigraphique est requise par des radiographies centrées et éventuellement un scanner. Les métastases sont, le plus souvent ostéocondensantes et siègent avec prédilection sur le bassin et le rachis lombaire ;
- l'imagerie par scanner ou mieux par IRM, si le taux de PSA est supérieur à 20 ng/ml, pour rechercher une extension pelvienne et/ou ganglionnaire. Dans les stades initiaux, l'évaluation ganglionnaire est plus souvent confiée à une lymphadénectomie pelvienne, soit par cœlioscopie, soit en premier temps opératoire d'une prostatectomie. Si l'analyse extemporanée est négative, l'opération se poursuit par la prostatectomie radicale ;
- un bilan d'opérabilité avec une consultation d'anesthésie.

► **Classification**

La classification clinique des cancers de la prostate utilise le système TNM 1998 (tableau 10.II).

L'analyse histologique la pièce opératoire de prostatectomie, définit le pTNM (*pathologic* TNM) et précise l'étendue de la tumeur, un dépassement de la capsule, l'envahissement de l'urètre, des vésicules séminales ou des ganglions ilio-pelviens.

Tableau 10.II. Classification TNM des cancers de la prostate

T1	Tumeur non palpable non visible en imagerie T1a : atteinte de moins de 5 % de copeaux de résection trans-urétrale T1b : atteinte de plus de 5 % des copeaux de résection trans-urétrale T1c : cancer trouvé par biopsie transrectale devant une élévation du PSA
T2	Tumeur palpable confinée à la glande T2a : atteinte d'un lobe T2b : atteinte des deux lobes
T3	Tumeur étendue au-delà de la capsule T3a : dépassement simple de la capsule T3b : atteinte des vésicules séminales
T4	Tumeur étendue du pelvis Envahissement du col vésical, du sphincter externe, du rectum, des releveurs de l'anus, de la paroi pelvienne
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases ganglionnaires régionales
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases ganglionnaires non régionales, métastases osseuses ou autres métastases

► Pronostic

Le pronostic doit être évalué pour chaque patient avant toute décision thérapeutique. Les paramètres essentiels sont le stade clinique, le taux de PSA, le score de Gleason.

► Stade clinique

Les chances de guérison sont corrélées au stade clinique de la maladie (tableau 10.III). Ainsi, les taux de survie à 5 ans passent de 85 % pour les formes très localisées, à 40 % en cas d'envahissement extracapsulaire pelvien (col vésical, vésicules séminales). Les cancers métastatiques très sensibles à l'hormonothérapie, échappent au traitement en moyenne après 2 ans, et les malades survivent peu ultérieurement.

À chaque stade, le pronostic peut être ajusté en fonction du grade. L'envahissement ganglionnaire est un paramètre primordial puisque la survie à 5 ans est de 80 % en cas de ganglions pelviens négatifs et seulement de 30 % en cas de N⁺.

Tableau 10.III. Pronostic des patients traités pour cancer de la prostate en fonction du stade clinique

Stade	TNM	Taux de survie à 5 ans
Localisés	T1, T2	85 %
Évolué	T3a, T3b	60 %
Métastatique	Taux de réponse à l'hormonothérapie : 70 à 80 % Durée médiane de la réponse : 2 ans Durée de survie médiane après échappement : 8 mois	

► Score de Gleason

Établi par l'étude histologique des biopsies prostatiques ou sur la pièce de prostatectomie, le grade histologique (1 à 5) apprécie la différenciation cellulaire. En raison des plages de différenciation variable, le score de Gleason analyse le grade sur deux plages. Le résultat est obtenu par l'addition des scores des deux territoires choisis exprimé sur 10 : par exemple, score de 7 (= 3 + 4). Un grade élevé correspond à un cancer peu différencié et est associé à un risque élevé de récurrence locale et de métastases.

La survie à 10 ans est de l'ordre de 90 % pour les formes bien différenciées et de 30 à 50 % pour les cancers peu différenciés (tableau 10.IV).

Tableau 10.IV. Taux de survie et de mortalité spécifique, à 5 et 10 ans, des malades traités pour cancer prostatique

Grade histologique	Taux de survie spécifique à 5 ans	Taux de mortalité spécifique à 10 ans
Bien différencié	98 %	9 %
Moyennement différencié	92 %	24 %
Peu différencié	29 %	48 %

► Taux de PSA

Les études cliniques ont montré que, entre 10 et 20 ng/ml, un envahissement capsulaire est probable, et au-dessus de 30 ng/ml, le risque de métastases ganglionnaires ou osseuses est très élevé, de l'ordre de 80 %.

Plusieurs auteurs ont combiné ces trois facteurs et établi des nomogrammes prédictifs des risques de rechutes après prostatectomie radicale.

► **Traitement**

► **Prévention**

Le régime alimentaire peut expliquer la forte incidence dans les pays occidentaux par rapport à l'Asie du Sud-Est (*cf. supra*). L'enrichissement du régime alimentaire occidental en fruits et légumes d'une part, la réduction calorique et des graisses animales d'autre part, sont susceptibles de réduire le risque de cancer de la prostate, comme d'autres cancers (digestifs, endomètre, sein). Pour la prostate, une des hypothèses est que les phyto-œstrogènes contenus dans ces aliments, puissent inhiber la 5 α -réductase. Un essai randomisé de prévention par un agent pharmaceutique inhibiteur de la 5 α -réductase, le finastéride, est en cours.

► **Bases du traitement**

Les cancers de la prostate sont des maladies d'évolution lente, mais dont le pronostic global reste médiocre. Les patients présentent souvent un stade initial évolué et des maladies associées (comorbidité), parfois plus graves que le cancer lui-même.

Le traitement des formes localisées est à visée curative par chirurgie ou radiothérapie.

Le traitement des métastases est palliatif et relève de l'hormonothérapie ou, plus rarement, de la chimiothérapie. Dans certains cas, un geste local est parfois plus utile au patient qu'un traitement général.

Le choix du traitement dépend principalement du stade clinique, de l'index de Gleason et du taux de PSA avant traitement, mais aussi de l'état général et de l'âge (espérance de vie escomptée).

► **Stade T1a**

Ces cancers sont de découverte fortuite, sur l'analyse de copeaux de résection transurétrale pour une uropathie obstructive, un adénome ou une hypertrophie bénigne de la prostate. Dans ce stade, la tumeur occupe moins de 5 % des prélèvements. Les patients font l'objet d'une simple surveillance basée sur des examens périodiques.

► **Stade T1b et T2**

Trois options sont possibles, la prostatectomie radicale, la radiothérapie curative et la surveillance armée.

Prostatectomie radicale

L'intervention débute par un curage ganglionnaire ilio-obturateur, éventuellement par coelioscopie, et un examen extemporané. La chirurgie se limite au curage en cas de biopsie extemporanée positive, car l'envahissement ganglionnaire est le témoin d'une maladie plus évoluée que prévue et d'un pronostic péjoratif (*cf. supra*). Si le curage est négatif, l'intervention se poursuit par une prostatectomie totale, avec ablation des vésicules séminales et du col vésical. La continuité des voies urinaires est rétablie par anastomose entre la vessie et l'urètre. Les techniques actuelles permettent de préserver l'innervation du sphincter externe et des bandes-lettes neurovasculaires contenant les nerfs érecteurs. La chirurgie est plus particu-

lièrement indiquée pour les hommes en bon état général et ayant une longue espérance de vie (10 à 15 ans).

Une radiothérapie postopératoire est envisagée si l'étude pathologique révèle un envahissement capsulaire ou des marges de résection insuffisante (apex prostatique, atteinte des vésicules séminales ou des ganglions). Des études récentes confirment la diminution significative du taux de récurrence locale grâce à la radiothérapie postopératoire.

Radiothérapie curative

Les techniques actuelles d'irradiation sont la radiothérapie externe et la curiethérapie. La radiothérapie externe utilise les photons produits par les accélérateurs linéaires. La dose à délivrer à une tumeur de type T2 est de l'ordre de 60 à 70 Gy en six à sept semaines. La technique conformationnelle permet d'adapter le volume cible à partir des données anatomiques acquises par scanner. Le faisceau est conformé par un collimateur multilames. Cette technique évite d'irradier les tissus voisins et réduit les effets secondaires de la radiothérapie.

La curiethérapie utilise l'implantation dans le tissu prostatique de grains radioactifs d'¹²⁵I. La mise en place est effectuée sous anesthésie générale et avec un contrôle par sonde échographique endorectale.

Surveillance

Cette option peut se justifier pour les personnes de plus de 70 ans, ayant un cancer bien différencié. Dans cette indication, plusieurs études n'ont pas montré d'avantages décisifs au groupe traité à visée curative par rapport au groupe surveillance, sauf pour les patients ayant un score de Gleason supérieur à 5.

► Stade T3-T4 M0

Ce sont des cancers localement avancés avec extension extracapsulaire vers les vésicules séminales, la paroi, pelvienne, la vessie ou le rectum. Le traitement de référence est la radiothérapie externe, mais le risque de récurrence locale et de métastases à distance est élevé. On recherche actuellement d'améliorer le contrôle de la maladie en associant la radiothérapie à une hormonothérapie néo-adjuvante et adjuvante, avec des premiers résultats encourageants.

L'utilisation de l'hormonothérapie exclusive est une option pour les patients âgés ou ayant une comorbidité importante et lorsque les ganglions pelviens se révèlent envahis après lymphadenectomie coelioscopique. Dans ce dernier cas, la probabilité de métastases à distance donne une visée très palliative au traitement.

La chirurgie d'exérèse a une place limitée dans ces formes évoluées, sauf pour les patients jeunes, ayant une tumeur de gros volume (T3). La chirurgie est alors un des éléments d'une prise en charge pluridisciplinaire, qui l'associe à la radiothérapie externe et à une hormonothérapie adjuvante ou néo-adjuvante.

► Cancers métastatiques

Beaucoup de malades (30 à 50 %) se présentent au stade de maladie disséminée. Le traitement est alors à visée palliative, l'hormonothérapie est la méthode de référence.

Le traitement hormonal repose sur la dépendance androgénique du tissu prostatique tumoral et vise à supprimer la production des androgènes ou à s'oppos-

ser à leur action. La suppression androgénique est obtenue par différentes méthodes :

- la *castration chirurgicale* par orchidectomie ou pulpectomie (ablation sous-albuginée de la pulpe testiculaire) ;
- la *castration chimique* par les agonistes de la LH-RH (leuprorelina, gosereline). Après une phase initiale de stimulation, l'hypophyse est désensibilisée et on obtient la suppression de la sécrétion de LH et des androgènes testiculaires en quinze jours. L'élévation initiale des androgènes justifie les premiers jours, la prescription d'un anti-androgène. Ce traitement supprime la spermatogenèse et provoque des bouffées de chaleur et une impuissance ;
- le *blocage androgénique complet* est l'association d'une castration chimique et d'un anti-androgène. Les anti-androgènes agissent par blocage des récepteurs androgéniques des cellules tumorales. Les médicaments sont des anti-androgènes non stéroïdiens (flutamide, nilutamide, bicalutamide) ou des progestatifs de synthèse (cyprotérone, mégestrol). Les anti-androgènes stéroïdiens sont hépatotoxiques et requièrent une surveillance biologique.

Dans 80 à 90 % des cas, l'amélioration obtenue par l'hormonothérapie est rapide, mais limitée dans le temps. L'échappement survient par sélection des clones non hormonodépendants. Le temps médian à la progression clinique est de 24 à 36 mois.

Après échappement, une hormonothérapie de deuxième ligne peut encore être efficace et utilise le kétoconazole qui a un effet anti-androgénique, les anti-aromatases, ou les œstrogènes de synthèse. Les œstrogènes agissent par rétrocontrôle sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, mais l'emploi du diéthylstilbestrol, même sans dépasser la dose maximale de 3 mg, est limité par le risque d'accidents vasculaires.

La prise en charge des métastases osseuses requiert l'appoint de traitements locaux et généraux, antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, diphosphonates. La radiothérapie externe et les radio-isotopes (strontium, samarium) sont efficaces au plan antalgique.

La chimiothérapie se heurte à l'âge avancé des malades et à des réserves hématopoïétiques limitées par l'extension métastatique osseuse. Les traitements chimiques sont réservés aux cancers en phase d'échappement hormonal.

Divers antimitotiques ont démontré des taux de réponse de 20 à 30 %. Les agents les plus employés sont la cyclophosphamide, la doxorubicine, la mitoxantrone et l'estrามustine ainsi que les glucocorticoïdes.

L'association d'un antimitotique et d'une hormone (estrามustine ou *Estracyte*) est parfois utilisée chez des malades devenus hormonorésistants avec des améliorations dans 30 % des cas.

■ Surveillance

La surveillance des patients traités pour cancer de la prostate, vise à détecter précocement une récurrence locale curable et à dépister les effets secondaires des traitements. Le contrôle médical doit être adapté à la situation du malade et aussi peu contraignant que possible.

■ Méthodes

La surveillance est clinique et biologique (tableau 10.V).

L'examen médical comprend l'évaluation de l'état général et des fonctions urinaires, un TR, la palpation du foie et des creux sus-claviculaires.

La surveillance biologique est basée sur le taux sérique du PSA. Après prostatectomie radicale, le taux de PSA doit être inférieur à 0,2 ng/ml. Ce chiffre signe la guérison biologique. En cas d'élévation sur deux dosages ou plus, il s'agit d'une récurrence biologique qui précède la récurrence clinique de plusieurs mois et permet d'envisager une reprise thérapeutique.

Après radiothérapie à visée curative, la prostate est périodiquement contrôlée par une échographie endorectale.

Ces examens peuvent être répétés tous les six mois pendant deux ans et tous les ans ultérieurement. Une radiographie thoracique et une scintigraphie osseuse sont prescrites en cas de signes d'appel.

Tableau 10.V. Grille de surveillance des cancers localisés de la prostate

Examens	1 ^{re} à 3 ^e année	Après 3 ans
Symptomatologie + TR PSA	Tous les 6 mois Tous les 6 mois	Tous les ans Tous les ans
Scintigraphie osseuse	En cas de douleurs osseuses	

► Effets secondaires et séquelles

La mortalité opératoire de la prostatectomie radicale varie entre 0,5 et 4 %, du fait de complications vasculaires et générales. Les complications tardives sont l'impuissance sexuelle (40 % à 70 % de défaut total ou partiel d'érection) et l'incontinence urinaire (de 10 % à 30 %).

En cours de radiothérapie externe, les malades peuvent ressentir une pollakiurie du ténesme, une diarrhée et une dermatite interfessière. Ces troubles sont rapidement résolutifs. À distance, les séquelles essentielles sont la rectite, responsable de saignements, et l'impuissance (30 %). La morbidité est plus faible que celle de la prostatectomie radicale, notamment après curiethérapie interstitielle pour une tumeur de petit volume.

Les traitements hormonaux réduisent la spermatogenèse et provoquent des bouffées de chaleur, des troubles de la libido, voire une impuissance ou une gynécomastie douloureuse. Dans les premiers jours d'une castration chimique, il se produit une élévation transitoire des androgènes, qui provoque une accentuation des symptômes (douleurs osseuses) et des troubles urinaires, ce qui justifie une surveillance particulière et la prescription simultanée d'un anti-androgène. Les anti-androgènes stéroïdiens sont hépatotoxiques et requièrent une surveillance biologique. Le traitement par œstrogènes (diéthylstilbestrol) est limité par le risque d'accidents vasculaires, même à de faibles doses (maximum de 3 mg).

► Récidives

Les récurrences locales se révèlent par des douleurs pelviennes, du périnée, par un œdème des membres inférieurs ou plus précocement par une élévation du PSA. Une reprise thérapeutique par radiothérapie ou traitement hormonal est en général possible après chirurgie. Un épisode de rétention aiguë d'urine requiert un sondage ou la pose d'un cathéter sus-pubien en urgence, et ultérieurement une résection trans-urétrale.

Les métastases osseuses relèvent de médicaments spécifiques, de la prescription de biphosphonates et des antalgiques. Une irradiation externe ou interne par un radiopharmaceutique (strontium 89), permet d'aider à obtenir un contrôle efficace des douleurs.

Points clés

- **Épidémiologie** : le cancer de la prostate est le plus fréquent de l'homme en France du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration des techniques de diagnostic, et représente la seconde cause de mortalité par cancer. L'âge moyen de survenue est de 70 ans. Environ la moitié des malades se présentent à un stade métastatique.
- **Dépistage** : le dépistage de *masse* par le dosage du PSA n'est pas actuellement recommandé. Le dépistage *individuel* des personnes à risque repose sur le toucher rectal et le dosage de PSA.
- **Facteurs de risque** : Âge au-delà de 60 ans, la race noire, un ou plusieurs parents atteint(s) (grand-père, père, fils ou frère).
- **Diagnostic** : Dysurie, élévation isolée du PSA, troubles généraux, douleurs osseuses peuvent tous être des signes d'appel. Le diagnostic repose sur le toucher rectal, le taux de PSA et l'échographie trans-rectale permettant des biopsies multiples.
- **Bilan d'extension** : il comprend l'examen clinique (palpation du foie, des creux sus claviculaires), un cliché thoracique, une scintigraphie osseuse (PSA > 10 ng/ml), un TDM ou une IRM en préopératoire pour les T 2-3 non métastatiques, parfois remplacée par une lymphadénectomie pelvienne sous coelioscopie.
- **Options thérapeutiques pour les cancers de stade T1b et T2** :
 - Prostatectomie radicale,
 - Radiothérapie externe ou curiethérapie,
 - Prostatectomie suivie de radiothérapie,
 - Surveillance simple et traitement si aggravation clinique et/ou biologique.
- **Options thérapeutiques pour les cancers de la prostate stade T3 et T4** :
 - Radiothérapie externe exclusive ou avec hormonothérapie associée,
 - Hormonothérapie seule.
- **Traitement des cancers métastatiques** : le traitement est à visée palliative, l'hormonothérapie étant la méthode de référence. L'amélioration obtenue par l'hormonothérapie est rapide, mais limitée dans le temps (24 à 36 mois en moyenne). Quand elle est possible (âge, état général) la chimiothérapie est réservée aux cancers en phase d'échappement hormonal.
- **Suivi des patients** : le suivi après traitement vise à détecter précocement une récurrence curable et à dépister les effets secondaires des traitements. La surveillance est clinique et biologique (TR et PSA). Ces examens peuvent être répétés tous les trois mois la première année, puis tous les six mois pendant deux ans et tous les ans ultérieurement.

TUMEURS DU REIN¹

É. CABARROT

La situation profonde du rein et l'évolution silencieuse du cancer rénal expliquent, en l'absence de méthode de dépistage, la fréquence des formes localement avancées et des métastases inaugurales.

Épidémiologie

Incidence

Le cancer du rein, assez rare, représente 2 à 3 % des cancers humains, environ 5 000 cas en 1995 en France (données du réseau Francim, fig. 10.2). L'incidence, qui progresse régulièrement de 2,4 % par an depuis 1985, peut être reliée à l'usage abusif du tabac et à la fréquence des découvertes fortuites par échographie ou tomodensitométrie abdominale. La distribution géographique se superpose à celle du cancer de la vessie, ce qui évoque des facteurs étiologiques communs.

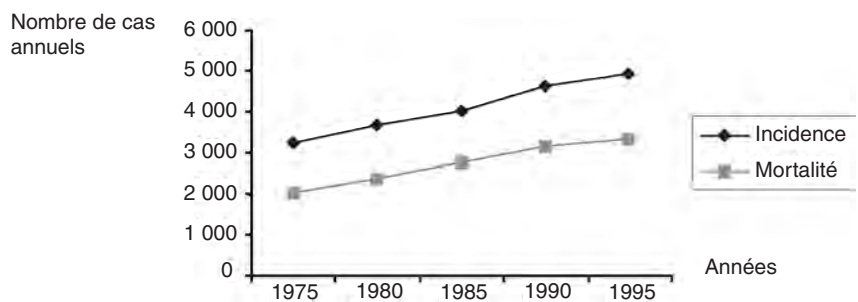
Âge

Le cancer du rein est plus fréquent chez l'homme (67 %) que chez la femme et survient entre 50 et 70 ans.

Mortalité

La mortalité croît régulièrement avec l'âge et représente 2,3 % des décès par cancer en France.

► **Fig. 10.2.** Évolution de l'incidence et de la mortalité des cancers du rein en France (Francim, 1995). ►



Facteurs de risque

Rôle du tabac

La carcinogenèse rénale est mal connue. Le tabagisme est le principal facteur de risque identifié pour les cancers à cellules claires. On observe un effet-dose

en fonction du nombre de paquets par année. Le risque relatif est de 1,6 à 1,9 par rapport aux non-fumeurs.

Autres facteurs

Dans les pays développés, on évoque le régime alimentaire trop calorique, pauvre en légumes et fruits frais, des intoxications professionnelles (amiante, cadmium, produits de nettoyage à sec).

Les patients en dialyse chronique et les greffés du rein ont un risque multiplié par 30. Il en est de même de la maladie polykystique des reins et de la maladie de von Hippel-Lindau.

Les cancers familiaux du rein sont exceptionnels, souvent bilatéraux et touchent des patients jeunes.

► Pathologie

► Types histologiques

Le cancer du rein à cellules claires est le type histologique prédominant (80 %). La tumeur se développe à partir des cellules du tube contourné proximal. Les cancers à cellules claires sont plus ou moins bien différenciés. Le grade histologique de Fuhrman est un bon indicateur de pronostic.

Les cancers à cellules granuleuses ou sarcomatoïdes sont des flexions morphologiques de plus mauvais pronostic.

Les cancers tubulopapillaires (5 %) naissent du tube contourné distal. Les cancers de type oncocyttaire (10 %) bénéficient d'un meilleur pronostic que les autres formes.

► Évolution naturelle

Extension locale

Les cancers se développent dans la corticale du rein et se présentent comme une masse de couleur jaune safran, de structure hétérogène, avec des zones de nécrose hémorragique. À un stade ultérieur, la tumeur franchit la capsule et envahit la graisse périrénale (plus de 50 % des cas) et au-delà du fascia de Gérota, les organes voisins (paroi abdominale postérieure, foie, surrénales, coupole diaphragmatique gauche). Vers le hile, la tumeur se propage à la veine rénale et dans 10 % des cas à la veine cave inférieure. La classification de Kearney distingue l'extension à la veine cave sous-hépatique, rétro-hépatique et sus-hépatique du thrombus. Les tumeurs volumineuses sont souvent multifocales (10 % des cas) et parfois les deux reins sont atteints de manière simultanée (2 %).

Extension lymphatique

Les ganglions du pédicule rénal sont envahis dans 30 à 40 %. Les relais ultérieurs sont les ganglions lombo-aortiques. Le risque d'envahissement lymphatique est proportionnel à la taille tumorale.

Métastases

Le potentiel métastatique des cancers du rein est très élevé, 30 % se présentent d'emblée avec des métastases. Les métastases sont pulmonaires et squelettiques. Les métastases osseuses entraînent des ostéolyses, source de fractures pathologiques parfois révélatrices.

► **Diagnostic**

► **Symptômes**

Troubles urologiques

Les cancers du rein sont révélés par une hématurie dans 60 % des cas, plus rarement par des douleurs ou une masse abdominale. La triade séméiologique est complète dans 10 % des patients, ce qui témoigne le plus souvent d'un stade avancé.

Troubles non urologiques

Précédant de plusieurs mois le diagnostic, la difficulté est de les rattacher à un cancer du rein :

- des troubles généraux avec fatigue, anémie, état fébrile prolongé, sueurs nocturnes, amaigrissement inexpliqué ;
- un œdème du membre inférieur, une varicocèle gauche chez l'homme ou une protéinurie, qui sont liés à une compression ou à une thrombose de la veine rénale et/ou de la veine cave inférieure ;
- des douleurs osseuses ou une fracture pathologique d'un os long ;
- une métastase pulmonaire.

Syndromes paranéoplasiques

La polyglobulie est induite par une sécrétion d'érythropoïétine par le parenchyme péri tumoral.

L'hypercalcémie est due à des métastases osseuses ou à la sécrétion d'un peptide PTH-like.

Le cancer du rein peut être révélé par une amylose ou des perturbations du bilan hépatique (syndrome de Stauffer).

Découverte fortuite

Depuis les années quatre-vingts, le recours fréquent et pour des causes diverses, à l'échographie ou au scanner abdominal, permet de révéler des cancers occultes, de plus petite taille et de meilleur pronostic. Cette circonstance représente actuellement, 30 à 40 % des diagnostics.

► **Méthodes du diagnostic**

Examen clinique

L'entretien précise les douleurs, à type colique néphrétique ou de lombalgie, et le caractère total de l'hématurie. La palpation bimanuelle sur un patient décontracté, en position couchée, retrouve pour les cancers du pôle inférieur, une masse abdominale donnant un contact lombaire. La plupart des cancers du rein ne sont palpables qu'à un stade évolué.

Examens complémentaires

L'échographie abdominale est l'examen le plus simple, mettant en évidence une image de masse pleine, irrégulière et hétérogène intrarénale, ce qui permet de la différencier d'un kyste. La fiabilité est assez bonne (de 50 à 70 %). Cependant, de petites tumeurs peuvent passer inaperçues.

Le scanner avec produit de contraste, élément déterminant du diagnostic, donne une imagerie de haute fiabilité. Les caractéristiques sont l'irrégularité et l'hétéro-

généité du processus expansif, une infiltration de la capsule et de la graisse périrénale, et la présence d’une néovascularisation. En cas de doute, le scanner rend possible le guidage d’une ponction à l’aiguille fine. L’IRM apporte une image tridimensionnelle de la tumeur et précise mieux que le scanner l’envahissement cave. La biopsie transpariétale à l’aiguille est indiquée dans les diagnostics difficiles.

► **Diagnostic différentiel**

Tumeurs bénignes

L’angiomyolipome est un hamartome, tumeur bénigne le plus souvent asymptomatique et associant des tissus musculaires, vasculaires et graisseux. L’oncocytome se présente comme une tumeur dense, bien limitée et encapsulée, dont le diagnostic est obtenu par l’examen pathologique. Les kystes solitaires sont des formations avasculaires, anéchogènes, à paroi lisse et fine, avec renforcement postérieur. Les kystes à paroi épaisse, les abcès du rein posent des problèmes diagnostiques avec un cancer nécrotique (diagnostic par le contexte clinique, la ponction ou l’exploration chirurgicale).

Tumeurs malignes

Les métastases intrarénales, les localisations rénales des lymphomes ne posent pas de problèmes en raison du contexte clinique. Dans les cancers volumineux refoulant les organes voisins, le diagnostic différentiel avec les tumeurs pararénales (sarcomes rétropéritonéaux et tumeurs surrenaliennes) peut n’être obtenu que par l’intervention chirurgicale.

► **Évaluation préthérapeutique**

Bilan d’extension

Le scanner abdominal, examen clé du bilan, recherche :

- l’envahissement de la graisse périrénale et des organes voisins ;
- un thrombus de la veine rénale ou de la veine cave inférieure ;
- des adénopathies pédiculaires et lombo-aortiques.

Le bilan biologique comprend une NFS, un BES, une calcémie, des tests hépatiques et de la fonction rénale.

La recherche des métastases est évaluée par un scanner thoracique et par une scintigraphie osseuse.

Une consultation pré-anesthésique est à prévoir pour les patients opérables. L’urographie intraveineuse garde un intérêt dans l’évaluation fonctionnelle de l’autre rein.

L’angiographie digitalisée a le plus souvent remplacé l’artériographie sélective, sauf dans la perspective d’une embolisation préopératoire ou d’une chirurgie conservatrice.

Il n’y a pas de marqueur sérique utile du cancer du rein.

Classification (tableau 10.VI)

Tableau 10.VI. Classification TNM des cancers du rein (1998)

Tumeur primitive	
T1	Tumeur inférieure ou égale à 7 cm, limitée au rein
T2	Tumeur supérieure à 7 cm, limitée au rein

Suite du tableau 10.VI. ►

T3	Tumeur étendue au-delà du rein T3a : Tumeur envahissant la glande surrénale ou la graisse péri-rénale et limitée au fascia de Gérota T3b : Tumeur étendue à la veine rénale ou à la veine cave en dessous du diaphragme T3c : Tumeur étendue à la veine cave en dessus du diaphragme
T4	Tumeur envahissant au-delà du fascia de Gérota
Ganglions	
N0	Pas de métastase aux ganglions régionaux lymphatiques
N1	Métastase dans un ganglion lymphatique régional
N2	Métastase dans plus d'un ganglion lymphatique régional
Métastases	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Métastases pulmonaires, osseuses, hépatiques, etc.

► Pronostic

Le paramètre prédominant est le stade (tableau 10.VII). Les cancers de stade I et II ont des taux de survie de 60 à 75 %. Les chances de guérison sont de 40 à 50 % pour le stade III et de 20 % en cas d'envahissement veineux ou ganglionnaire. Les cancers métastatiques ont une médiane de survie inférieure à un an, avec cependant 18 à 20 % de longs survivants à 5 ans. Les facteurs de mauvais pronostic des cancers métastatiques sont :

- un index de performance OMS > 1 ;
- une perte de poids corporel > 10 % ;
- des métastases multiples ;
- un intervalle libre entre cancer primitif et rechute métastatique < 1 an ;
- une vitesse de sédimentation > 100.

Le cumul des facteurs a un effet additif sur le pronostic.

Tableau 10.VII. Regroupement par stades des cancers du rein

Stade	TNM
I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 T1-2-3 N1 M0
IV	T4 N0-1 M0 Tout T N2 M0 Tout T Tout N M1

► Traitement des cancers du rein non métastatiques**► Chirurgie****Stades I et II**

La néphrectomie radicale avec curage ganglionnaire hilair, est le traitement standard. Cette chirurgie implique la ligature première du pédicule rénal et la résection en bloc du rein avec la graisse périrénale et le fascia de Gérota.

La chirurgie conservatrice, par néphrectomie partielle, est envisagée pour les cancers sur rein unique, ou en cas d'insuffisance rénale, ou de cancer bilatéral. Dans les autres cas, la néphrectomie partielle est controversée en raison de la multifocalité des cancers du rein et du risque de récurrence dans le rein restant. Les bonnes indications sont des tumeurs inférieures à 3 cm et situées au niveau d'un pôle.

Stade III

L'exérèse chirurgicale est élargie en fonction des envahissements locaux. Le curage ganglionnaire lombo-aortique est recommandé dans les tumeurs T3 et chaque fois qu'un envahissement est suspecté (N1 et N2).

Dans les cancers envahissant la veine rénale ou cave, une thrombectomie après clampage veineux est indiquée. Pour les thrombus de la veine cave sus-hépatique, un *by-pass* cardiopulmonaire est nécessaire.

Une embolisation préopératoire réduit le saignement en cas de tumeur hyper-vasculaire.

► Traitements adjuvants

Radiothérapie adjuvante

Il n'y a pas d'indication pour les cancers T1 et T2. L'irradiation du lit opératoire est une option en cas de résection chirurgicale insuffisante, de rupture capsulaire ou d'envahissement veineux ou lymphatique. L'irradiation postopératoire délivre 45 Gy en cinq semaines. Les organes critiques sont le foie, l'intestin.

Immunothérapie adjuvante

Trois essais randomisés n'ont pas démontré d'efficacité d'un traitement adjuvant par IFN α par rapport à la chirurgie seule. D'autres essais sont en cours pour les cancers à haut risque de récurrence (pT3b, c, N1, N2 ou marges positives).

► Traitement des cancers du rein métastatiques

Les cancers du rein métastatiques ont une médiane de survie d'un an. L'objectif est palliatif, faire régresser la tumeur, traiter les symptômes gênants, améliorer la survie, en prenant en compte la qualité de vie du patient et les effets secondaires des traitements.

► Chimiothérapie

Le cancer du rein à cellules claires est le plus souvent résistant à la chimiothérapie. Les agents les plus actifs sont le 5-FU et son métabolite le 5-FUDR. Les réponses objectives sont de 10 à 15 %, en général de courte durée. L'association de plusieurs médicaments n'améliore pas la survie.

► Immunothérapie

Interféron α (IFN)

C'est un immunomodulateur ayant une action antiproliférative. Le traitement par IFN seul obtient 15 à 20 % de réponses objectives et seulement 2 à 5 % de réponses complètes et six à dix mois de durée médiane de réponse. Le médi-

cament est administré en injection sous-cutanée ou intramusculaire. Les effets secondaires sont importants, entraînant un syndrome pseudogrippal, des troubles hépatiques et neuropsychiatriques.

Interleukine 2 (IL-2)

Cette molécule agit par activation du système immunitaire, en favorisant la multiplication des lymphocytes T. Le traitement par IL-2 obtient des réponses durables dans 15 à 20 % des cas, avec des taux de survie de 5 ans assez faibles. L'IL-2 est administrée en injection intraveineuse, en hospitalisation dans un service spécialisé, comportant une unité de soins continus. L'effet toxique le plus important est un phénomène de perméabilité, conduisant à un œdème pulmonaire ou à un état de choc vasculaire. L'administration en injection sous-cutanée fait l'objet d'études de phase II, donnant des résultats comparables et des effets secondaires moindres.

► Rôle de la chirurgie des cancers métastatiques

La néphrectomie est discutée chez des patients ayant de bons critères de pronostic (*cf. supra*), en particulier une métastase unique et, en cas de douleurs, de fièvre ou d'hématurie persistante.

La néphrectomie ou l'exérèse de métastases est parfois proposée en complément de l'immunothérapie chez les patients répondeurs.

► Place de la radiothérapie

La radiothérapie améliore les douleurs des métastases osseuses, des parties molles, l'hypertension intracrânienne des métastases cérébrales.

Au total, en raison de leur toxicité et de leur effet limité, les indications de la chimiothérapie et des cytokines sont modulées en fonction du pronostic de la maladie et de l'état du patient.

❶ Points clés

- Étiologie, épidémiologie : le cancer du rein représente 2 à 3 % des cancers humains. La situation profonde du rein et l'évolution silencieuse du cancer expliquent la fréquence des formes localement avancées et des métastases inaugurales.
- Histologie : le cancer du rein à cellules claires est le type histologique prédominant (80 %).
- Diagnostic : les symptômes d'appel sont une hématurie, des douleurs, une masse abdominale (triade complète chez 10 % des patients). Les troubles non urologiques et les syndromes paranéoplasiques et sont souvent difficiles à rattacher à un cancer du rein. La découverte fortuite, par une échographie ou un scanner pour des causes variées, est fréquente.
- Les examens de choix sont l'échographie, le scanner et la résonance magnétique nucléaire. La biopsie transpariétale à l'aiguille est indiquée dans les diagnostics difficiles avec un kyste rénal solitaire.
- Bilan d'extension : le bilan d'extension comprend un scanner thoracoabdominal, un bilan biologique (NFS, BES, calcémie, tests hépatiques, fonction rénale), une scintigraphie osseuse.

Points clés (suite)

- **Traitement** : pour les cancers de stades I et II, la néphrectomie radicale avec curage ganglionnaire est le traitement standard. Pour les stades III, l'exérèse chirurgicale est élargie à la demande. Il n'y a pas d'indication à un traitement adjuvant, en dehors de la radiothérapie en cas de résection insuffisante.
- **Pronostic** : les cancers de stade I et II ont des taux de survie de 60 à 75 %. Les chances de guérison sont de 40 à 50 % pour le stade III et de 20 % en cas d'envahissement veineux ou ganglionnaire. Les cancers métastatiques ont une médiane de survie inférieure à un an.

TUMEURS DE LA VESSIE

N. DALY-SCHVEITZER

Épidémiologie

Les tumeurs de la vessie sont les deuxièmes plus fréquentes tumeurs urologiques après les cancers de la prostate.

L'incidence en France est de l'ordre de 15 pour 100 000 chez l'homme et de 4 pour 100 000 chez la femme, avec un âge moyen de survenue à 70 ans.

Il existe plusieurs facteurs de risque connus :

- le tabagisme, en raison de la présence de substances carcinogènes pour l'urothélium vésical dans les produits de combustion du tabac et de ses enveloppes ;
- certains produits industriels comme l'aniline (colorant des textiles), des hydrocarbures, de multiples composés utilisés dans l'industrie du caoutchouc ou dans la métallurgie ;
- la bilharziose urinaire, notamment dans les pays d'endémie comme l'Égypte, responsable de formes particulières de cancers vésicaux de type le plus souvent épidermoïde.

Diagnostic

Symptomatologie

L'hématurie est le signe inaugural de loin le plus fréquent, présent dans près de 90 % des cas. Elle est habituellement terminale, indolore et intermittente, mais la survenue d'une hématurie quel que soit son type doit faire penser à une éventuelle tumeur vésicale notamment chez l'homme présentant des facteurs de risque.

Des signes associés peuvent exister à type de pollakiurie, de dysurie, de mictions impérieuses.

Enfin, une symptomatologie liée à une extension métastatique est rarement réellement inaugurale.

► Moyens du diagnostic

L'examen clinique est peu contributif sauf en cas de maladie très évoluée. L'examen clé est la cystoscopie qui permet d'examiner l'ensemble du contenu vésical et de biopsier toute anomalie visible. Elle permet en outre de topographier la lésion, d'en décrire la forme et de préciser si elle est unique ou multiple.

► Diagnostic anatomopathologique

Les carcinomes urothéliaux se développent à partir de l'épithélium urothélial fait de couches cellulaires superposées (superficielle, intermédiaire et basale) formant la muqueuse qui repose sur une membrane basale, elle-même séparée de la couche musculaire périphérique par la *lamina propria* (ou sous-muqueuse). Enfin, la vessie est entourée par une adventice et la graisse périvésicale.

Toutes les formes classiques de tumeurs épithéliales développées à partir des muqueuses peuvent être rencontrées y compris les carcinomes *in situ* ou intraépithéliaux souvent satellites de tumeurs plus infiltrantes.

Le grade tumoral est exprimé en trois niveaux de « bien différencié » à « peu différencié ».

La classification TNM (tableau 10.VIII) est plus histologique que clinique dans la mesure où l'essentiel du diagnostic est endoscopique et biopsique (fig. 10.3).

Tableau 10.VIII. Classification TNM des tumeurs de la vessie

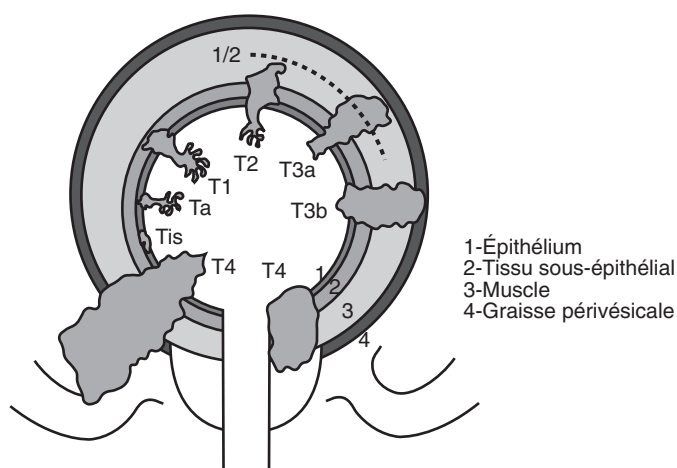
Tx	T. locale non évaluable
T0	Absence de tumeur décelable
Tis	Carcinome intraépithélial
T1	Envahissement du chorion
T2a	Envahissement du muscle superficiel (moitié interne)
T2b	Envahissement du muscle profond (moitié externe)
T3	Extension aux tissus périvésicaux (a, microscopique ; b, macroscopique)
T4a	Envahissement des organes génitaux voisins
T4b	Envahissement de la paroi pelvienne ou abdominale
Nx	Extension ganglionnaire non évaluable
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire
N1	Adénopathie unique < 2 cm
N2	Adénopathie unique entre 2 et 5 cm ou adénopathies toutes < 5 cm
N3	Adénopathie(s) > 5 cm

Pour ce qui est des tumeurs classées T1, il est habituel de distinguer les T1a des T1b en fonction de l'absence ou de la présence d'une extension à la *muscularis mucosae*.

Les tumeurs peuvent être sessiles mais, le plus souvent, elles sont polypoïdes ou pédiculées voire exophytiques. Une des caractéristiques essentielles est la fréquence des tumeurs multiples simultanées et/ou successives.

Le risque de récurrence locale et d'extension métastatique est fonction du stade mais aussi du grade. Ce dernier est plus particulièrement important pour les tumeurs superficielles dont le risque de récurrence intravésicale est fonction également de l'existence ou non d'un carcinome *in situ* associé, de l'envahissement de la membrane basale, de la multifocalité et du caractère macroscopique sessile de la tumeur.

► **Fig. 10.3.** Représentation schématique des tumeurs de la vessie selon la classification T. ►



► Explorations complémentaires

L'échographie est plus utile dans le suivi que lors du diagnostic initial.

L'UIV a été remplacée par le scanner.

La cytologie urinaire n'a d'intérêt que pour le diagnostic précoce dans les populations à risque.

Le scanner pelvien et l'IRM évaluent l'extension dans la paroi vésicale et recherchent un envahissement ganglionnaire notamment dans la région obturatrice. Leurs sensibilité et spécificité ne sont patentes que pour les adénomégalies supracentimétriques.

La recherche de localisations à distance comporte un cliché thoracique, une scintigraphie osseuse en cas de signes d'appel, le foie ayant été exploré lors du scanner abdominopelvien.

► Traitement

► Formes superficielles

La résection trans-urétrale est en fait l'acte diagnostique biopsique initial et peut constituer le premier acte thérapeutique.

Si la tumeur s'avère effectivement superficielle à l'examen de prélèvements larges ayant concerné nettement la couche musculaire et sans anomalies associées (carcinome *in situ* notamment), le traitement peut s'arrêter là.

► Formes invasives

La cystoprostatectomie totale chez l'homme et la pelvectomie antérieure associant cystectomie et hystérectomie chez la femme constituent les interventions de référence pour les formes invasives ou les formes superficielles récidivantes. Ces interventions comportent habituellement un temps de réparation fonctionnelle par la création d'une néovessie, le plus souvent intestinale (iléale ou colique) plus ou moins continente, ou nécessitant des sondages évacuateurs.

Si le remplacement vésical n'est pas possible une dérivation urétérale est réalisée, soit externe (urétérostomie cutanée) soit interne dans une anse digestive non continente (intervention de Bricker) ou continente.

Ces dérivations font courir le risque de troubles métaboliques par réabsorption urinaire, de complications septiques à type de pyélonéphrites récidivantes et enfin d'insuffisance rénale à terme.

Alternatives à la chirurgie radicale

La radiothérapie pelvienne seule est un geste palliatif en cas de contre-indication chirurgicale.

En revanche, son association simultanée à la chimiothérapie (sels de platine notamment) peut représenter une alternative curative vraie pour les formes invasives permettant la conservation de l'organe en cas de réponse complète histologiquement vérifiée.

Pour les formes invasives localisées (T2), une curiethérapie des bords d'une cystectomie partielle constitue une attitude conservatrice efficace.

La chimiothérapie ou l'immunothérapie intravésicales sont proposées pour les formes superficielles récidivantes théoriquement redevables d'une cystectomie totale. Il est possible d'utiliser de nombreux produits chimiothérapeutiques ainsi que le BCG en instillations endovésicales répétées et sous contrôle endoscopique étroit.

■ Schéma thérapeutique

Compte tenu des conséquences fonctionnelles importantes de la chirurgie radicale, l'attitude la plus fréquente est de proposer pour les formes superficielles des approches conservatrices alliant la résection endoscopique éventuellement répétée, les instillations endovésicales au long cours. S'il survient des récidives, le risque est à l'apparition d'une forme invasive.

Pour les formes invasives, la cystectomie reste le traitement de référence même si les protocoles conservateurs notamment radiochimiothérapiques sont de plus en plus souvent retenus.

■ Pronostic

Les cancers de vessie sont des maladies graves puisque la survie sans maladie évolutive n'est supérieure à 50 % que pour les formes T1-T2.

■ CANCERS DU TESTICULE¹

É. CABARROT

Le diagnostic des tumeurs malignes du testicule est dominé par les tumeurs germinales (TG), qui représentent plus de 95 % des cas. Les tumeurs non germinales sont des sarcomes, des localisations de lymphomes ou de leucémies, ou dérivent des cellules non gonadiques, (cellules de Leydig et de Sertoli).

Le pronostic des TG a été transformé par l'introduction des sels de platine dans le traitement. Ils peuvent être guéris, même au stade métastatique.

1. Item n° 160. Tumeurs du testicule.

► **Épidémiologie**

► **Incidence**

Les cancers du testicule représentent environ 1 à 2 % des cancers de l'homme, mais constituent le cancer le plus fréquent entre 15 et 35 ans. L'incidence réelle en France n'est pas connue. Elle a été estimée par le réseau Francim à 1 791 nouveaux cas par an. L'incidence mondiale a doublé en 40 ans. La répartition est inégale, la maladie étant plus fréquente dans les pays scandinaves et faible en Asie et en Afrique.

► **Âge**

Ce cancer survient chez l'adulte jeune entre 15 et 40 ans. L'âge moyen est de 25 ans pour les tumeurs non séminomateuses et 35 ans pour les séminomes.

► **Mortalité**

La mortalité observée en France était de 123 décès en 1995.

► **Facteurs de risque**

L'étiologie est inconnue. Un antécédent de cryptorchidie, d'orchite ourlienne ou d'atrophie testiculaire est retrouvé dans 10 % des cas. En cas de cryptorchidie, le risque relatif de cancer est majoré de 10 à 40 fois par rapport à la population normale. La correction chirurgicale de la cryptorchidie ne semble pas diminuer le risque, mais permet une surveillance plus facile de la glande. Le traumatisme, souvent invoqué, n'est le plus souvent qu'un événement révélateur. Il existe quelques cas familiaux.

Le syndrome de féminisation testiculaire et l'hypogonadisme masculin (syndrome de Klinefelter) augmentent également le risque de cancer.

► **Pathologie**

► **Types histologiques**

Les cancers du testicule dérivent de la lignée germinale à des étapes différentes de l'histogenèse (fig. 10.4), expliquant la multiplicité des aspects morphologiques et la fréquence des formes associées.

En pratique, on classe les TG en deux groupes.

Séminomes testiculaires purs (TS)

Ils représentent 35 à 40 % des TG, surviennent le plus souvent chez les hommes entre 30 et 40 ans. Un séminome pur ne contient pas d'autres contingents histologiques associés.

Tumeurs non séminomateuses (TNS)

Ces formes constituent 60 à 65 % des TG, les TNS s'observent chez les hommes entre 15 et 25 ans. Les TNS comprennent plusieurs types histologiques :

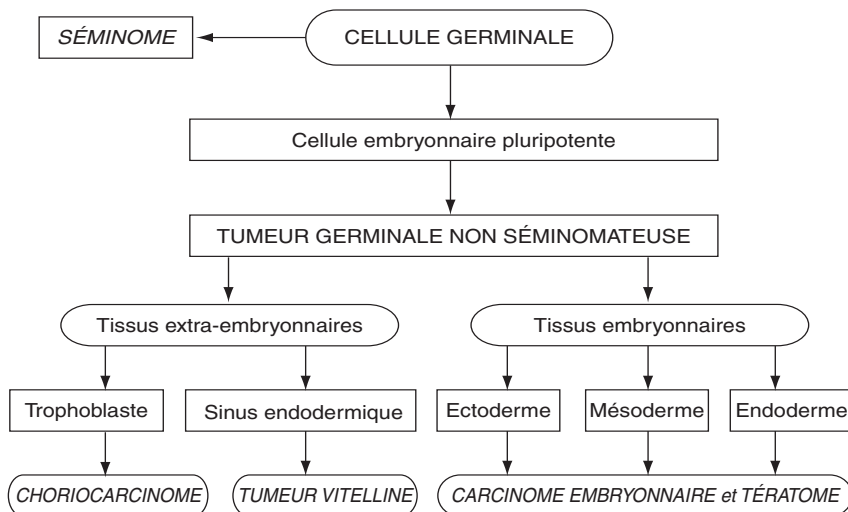
- les carcinomes embryonnaires ;
- les tératomes matures ou immatures ;

- les tumeurs du sinus endodermique (du *Yolk-sak* ou de la vésicule vitelline) ;
- les choriocarcinomes rares et caractérisés par la fréquence des métastases hématoogènes.

Tumeurs polymorphes ou mixtes

Très fréquentes, elles associent plusieurs types histologiques, ce qui explique le caractère éventuellement différent du type histologique entre le cancer primitif et une métastase.

► **Fig. 10.4.** Schéma phylogénique des cancers du testicule. ►



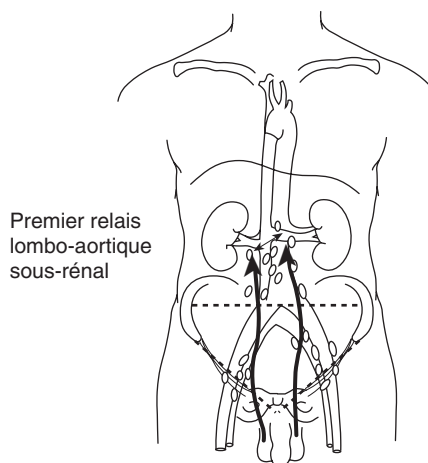
► Évolution naturelle

Le cancer se développe dans le parenchyme testiculaire, augmentant la taille de la glande. L'albuginée est une membrane très résistante à l'envahissement tumoral. Les enveloppes du testicule ou le scrotum sont exceptionnellement envahis sauf en cas de biopsie du testicule par voie trans-scrotale. Le cancer du testicule est en règle unilatéral, mais une seconde tumeur ou des états précancéreux peuvent se produire dans l'autre glande (5 % des patients).

L'extension lymphatique est fréquente (fig. 10.5). Les voies lymphatiques suivent les veines spermaticques et atteignent directement les ganglions lombéo-aortiques. À gauche, les premiers relais sont latéro-aortiques, en dessous du pédicule rénal gauche, au niveau de la deuxième vertèbre lombaire. À droite, le premier ganglion envahi est situé au niveau de L3, à la face antérieure de la veine cave inférieure ou en inter-aortico-cave. Les relais ultimes sont les ganglions médiastinaux puis sus-claviculaires. Les ganglions inguinaux ne sont pas un relais normal, leur atteinte résulte d'une invasion du scrotum, à l'occasion le plus souvent d'une chirurgie trans-scrotale.

Les métastases viscérales surviennent soit par l'intermédiaire du drainage lymphatique soit directement par les veines du cordon, expliquant les localisations pulmonaires préférentielles.

► **Fig. 10.5.** Envahissement lymphatique des cancers du testicule. ►



► **Diagnostic**

► **Symptômes**

Dans deux cas sur trois, les patients consultent pour une gêne, une sensation de pesanteur, associée à une masse intra-scrotale indolore et progressivement croissante. Les diagnostics différentiels sont les orchites, les orchi-épididymites, une épididymite tuberculeuse, une varicocèle ou une hydrocèle de la vaginale, les tumeurs non germinales (sarcome, lymphome et leucémie, tumeurs non germinales). Plus rarement, le problème est celui d'une douleur aiguë, irradiant vers le canal inguinal, ou d'une masse inguinale (testicule ectopique). Dans un bon nombre de cas, le cancer se révèle par une masse abdominale (adénopathie lombo-aortique), une adénopathie sus-claviculaire ou une opacité pulmonaire. Une gynécomastie inaugurale est due à la production de gonadotrophine chorionique par les cellules tumorales.

► **Arguments du diagnostic**

Anamnèse

On recherche les facteurs de risque de cancer.

Examen physique

La palpation bimanuelle, geste essentiel, retrouve une masse dure, hétérogène, non douloureuse à la pression. Le temps capital est la recherche de la tête de l'épididyme, qui reste séparée de la masse par un sillon. C'est le signe de Chevassu, plus difficile à apprécier dans les tumeurs volumineuses ou l'épididyme est accolé ou englobé dans la tumeur.

À la transillumination, la masse est opaque, à la différence des kystes du cordon et de l'hydrocèle vaginale qui sont translucides.

Dans les cancers, le cordon spermatique et le testicule opposé sont normaux, de même que la prostate et les vésicules séminales au TR. Il n'y a pas de signe infectieux urinaire clinique ou bactériologique (diagnostic différentiel avec les épididymites).

Échographie

L'échographie testiculaire est l'examen de choix qui confirme la nature pleine et la localisation intra-testiculaire de la masse.

Marqueurs tumoraux (tableau 10.IX)

Le dosage sérique de l' α -foetoprotéine (AFP), de la fraction β de l'hormone chorionique gonadotrophique (β -HCG), et de la lactico-déshydrogénase (LDH), est indiqué avant toute thérapeutique, car le taux des marqueurs décroît en quelques jours après orchidectomie. Plus des trois quarts des patients ayant une TG, ont une élévation de l'un de ces marqueurs. L'augmentation de l' α -foetoprotéine indique un contingent de tissu vitellin et celle de la β -HCG un contingent de tissu trophoblastique. La LDH traduit l'extension et l'évolutivité de la tumeur. Le taux des marqueurs, corrélé au volume tumoral, constitue un élément du pronostic. Environ 10 % des séminomes purs peuvent sécréter la β -HCG, mais jamais l'AFP.

Tableau 10.IX. Les marqueurs sériques des cancers du testicule

β-HCG	Fraction bêta de l'hormone chorionique gonadotrophique Sécrétée par le contingent trophoblastique Demi-vie sérique de 1 jour
AFP	Alpha-foetoprotéine Sécrétée par le contingent vitellin Demi-vie sérique de 5 jours
LDH	Lactico-déshydrogénase Non spécifique des TG Sécrétée essentiellement par les séminomes

► Diagnostic différentiel

Masses extratesticulaires

L'examen physique et l'échographie permettent de faire le diagnostic des masses extratesticulaires :

- une hydrocèle se présente comme une masse oblongue, ferme ou rénitente, translucide. Le testicule n'est pas palpable. L'échographie confirme la nature liquide de l'épanchement ;
- un kyste du cordon est un nodule régulier, séparé du testicule et translucide ;
- une varicocèle est une masse d'aspect vermiculaire siégeant autour de l'épididyme et du cordon, affaissée en position couchée et tendue à la toux et en position debout. La thrombose d'une varicocèle est plus difficile à diagnostiquer ;
- un hématome est évoqué devant un traumatisme net, mais il faut se méfier d'une hémorragie intratumorale pouvant donner la même symptomatologie. Une torsion du testicule donne un syndrome hyperalgique, imposant en urgence une exploration chirurgicale ;
- une hernie inguinoscrotale se prolonge vers le canal inguinal et est impulsive aux efforts de toux ;
- une orchio-épididymite aiguë est accompagnée d'un syndrome douloureux et de signes infectieux cliniques et biologiques ;
- la tuberculose est un nodule froid, localisé sur la tête de l'épididyme, s'accompagnant d'une déférentite et de signes d'imprégnation tuberculeuse.

Masses testiculaires

Tout nodule testiculaire isolé doit être considéré comme un cancer jusqu'à preuve du contraire et impose une exploration chirurgicale.

Diagnostic pathologique

Le diagnostic de certitude est obtenu par l'orchidectomie réalisée par voie inguinale avec ligature du cordon à l'anneau inguinal profond. L'examen histologique de la pièce opératoire précise le type histologique et l'envahissement des vaisseaux du cordon plus rarement des enveloppes testiculaires.

Bilan d'extension

Il comprend :

- le dosage postopératoire des marqueurs tumoraux. Après orchidectomie, la décroissance du taux des marqueurs est rapide, la demi-vie biologique de l'AFP étant de cinq jours, celle de la β -HCG de 24 heures. Une décroissance lente ou un taux résiduel élevé témoignent d'un résidu tumoral au niveau des ganglions lombo-aortiques ou de métastases viscérales. La β -HCG peut être élevée chez les patients ayant un séminome ou une tumeur non séminomateuse. L'AFP est seulement élevée chez les patients ayant une TNS du testicule. Ainsi, un taux élevé d'AFP chez un patient ayant un séminome histologiquement pur indique un composant occulte de cancer non séminomateux. Dans ce cas, le patient doit être traité comme une TNS ;
- une évaluation ganglionnaire et métastatique par scanner abdominothoracique (localisations dans les ganglions iliaques, lombo-aortiques, métastases hépatiques et pleuropulmonaires). Le scanner a remplacé la lymphographie pédieuse dans le bilan des adénopathies. Un ganglion est considéré comme pathologique lorsqu'il mesure plus de 2 cm, sans que cela préjuge formellement d'un envahissement. Une ponction à l'aiguille au cours du scanner peut permettre d'obtenir une cytologie positive, un résultat négatif n'ayant pas de valeur formelle. La lymphadénectomie lombo-aortique chirurgicale par voie transabdominale ou coelioscopique est, finalement, la méthode la plus fiable pour détecter des micrométastases. Elle constitue pour certaines équipes, une aide à la stadification des TNS de stade I, séparant les patients nécessitant une chimiothérapie en cas d'envahissement microscopique ;
- une TDM cérébrale, en cas de grosse masse abdominale et/ou de métastases pleuropulmonaires ou médiastinales.

Classification

La classification clinique la plus utilisée est celle du *Royal Marsden Hospital* de Londres.

Stade I • Tumeur limitée aux testicules :

- TDM abdominopelvienne normale ;
- TDM thoracique normale ;
- marqueurs normaux ou normalisés après orchidectomie.

Stade II • Métastases ganglionnaires lombo-aortiques exclusivement :

- II A : ganglions de moins de 2 cm ;
- II B : ganglions entre 2 et 5 cm ;
- II C : ganglions de taille supérieure à 5 cm.

Stade III • Métastases ganglionnaires sus-diaphragmatiques.

Stade IV • Toute autre extension métastatique.

► **Pronostic**

Le pronostic des cancers du testicule a été transformé par l'efficacité de la chimiothérapie dans les cancers évolués et l'introduction du cisplatine dans les protocoles thérapeutiques.

Les paramètres du pronostic sont le type histologique et le stade de la maladie.

► **Type histologique**

Les séminomes sont classiquement de meilleur pronostic que les tumeurs non séminomateuses ou à composante tissulaire mixte. Les chimiothérapies actuelles ont rapproché le pronostic des deux types histologiques ; en dehors des choriocarcinomes purs qui conservent un pronostic plus défavorable.

► **Stade de la maladie**

Le cancer du testicule est l'un des rares cancers que l'on soit capable de guérir à un stade métastatique. Cependant, certaines localisations restent péjoratives, en particulier les métastases hépatiques cérébrales ou osseuses, un volume tumoral important, particulièrement une masse abdominale palpable ou de plus de 10 cm et des taux élevés de marqueurs sériques, AFP, β -HCG et LDH (tableau 10.X).

Tableau 10.X. Facteurs de mauvais pronostic des TGNS

AFP	> 10 000 ng/ml
β -HCG	> 50 000 UI/ml
LDH	> 10 fois la normale
Siège des métastases	Cerveau, foie, squelette
Siège de la TGNS primitive	Médiastin

► **Traitement**

► **Principes généraux**

Le premier temps est l'orchidectomie par voie inguinale avec ligature du cordon à l'anneau inguinal profond. L'analyse histologique précise le type de la tumeur et recherche un contingent de carcinome embryonnaire, de tératome ou de chorio-épithéliome. Il est capital de prélever du sérum avant l'orchidectomie pour doser les marqueurs sériques et de refaire les dosages après orchidectomie. Avant tout autre traitement, il convient de prévoir une procédure de conservation du sperme et d'adresser les patients à un CECOS.

Les taux élevés de guérison supposent une prise en charge compétente et adaptée au pronostic. L'objectif du traitement des TG du testicule est de ne pas surtraiter les formes de bon pronostic afin de minimiser les séquelles et de ne pas sous-traiter les cas de mauvais pronostic pour obtenir la guérison.

► **Méthodes**

Chirurgie

L'orchidectomie est un acte diagnostic et thérapeutique suffisant sur le cancer primitif. La lymphadénectomie rétropéritonéale ou curage lombo-aortique enlève les ganglions latéro-aortiques entre le pédicule rénal et la bifurcation aortique à gauche et à droite, les ganglions pré- et latérocaves. L'intervention tente

de préserver la chaîne sympathique lombaire, ce qui évite la principale séquelle, l'éjaculation rétrograde.

Le curage lombo-aortique aide à la décision thérapeutique, en détectant les micrométastases ganglionnaires et en ciblant les patients susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie. Une autre indication de cette opération est l'exérèse d'un résidu ganglionnaire après chimiothérapie.

Radiothérapie

Les séminomes sont des tumeurs hautement radiosensibles, à des doses assez faibles de l'ordre de 20 à 30 Gy. Le volume cible sous-diaphragmatique englobe les chaînes lombo-aortique et iliaque homolatérale. Le traitement fait appel aux photons X de haute énergie.

La tolérance est en général excellente, compte tenu de la faible dose délivrée, sans séquelles tardives notables.

Chimiothérapie

Les cancers du testicule sont chimiosensibles. Le médicament le plus efficace est le cisplatine. Les deux protocoles de référence sont actuellement l'EP (étoposide, platine) et le BEP (platine, bléomycine, étoposide). Les cycles sont séparés de vingt-et-un jours et trois à quatre cycles sont en général suffisants. D'autres protocoles sont réservés aux formes de plus mauvais pronostic.

► Traitement des séminomes

Les séminomes sont radio- et chimiosensibles. Les indications de la radiothérapie tendent à se restreindre au traitement des ganglions lombo-aortiques.

Stades I, IIA et IIB

Le traitement de référence est la radiothérapie lombo-aortique et iliaque homolatérale. La dose varie de 25 à 35 Gy selon le volume tumoral. Le taux de guérison est excellent, de l'ordre de 95 à 100 %.

Stades IIC et III

Le traitement de référence est la chimiothérapie : quatre cycles du protocole EP. Les taux de guérison sont de l'ordre de 80 à 90 %.

► Traitement des tumeurs non séminomateuses (TGNS)

Les TGNS étant particulièrement chimiosensibles, le traitement de base est la chimiothérapie. L'objectif est aujourd'hui de minimiser les séquelles thérapeutiques potentielles compte tenu de la très haute curabilité de ces tumeurs.

TGNS de stade I

Trois options thérapeutiques sont discutées :

- lymphadénectomie rétropéritonéale unilatérale, suivie de chimiothérapie en cas d'envahissement microscopique (environ 25 à 30 % des cas), ou simple surveillance en l'absence d'envahissement ganglionnaire ;
- surveillance rapprochée comportant la première année un examen clinique, un dosage des marqueurs, une radiographie thoracique tous les mois et un scanner abdominal tous les trois mois. Les rechutes s'observent dans 25 % au niveau rétropéritonéal et/ou pulmonaire, qui sont

rattrapées dans 90 % par la chimiothérapie. Cette attitude évite aux trois quarts des patients une chimiothérapie ou une intervention chirurgicale ;

- chimiothérapie adjuvante par deux cures de BEP.

Le choix est effectué avec le patient en fonction de ses préférences, de critères de compliance à une surveillance étroite et par l'évaluation des facteurs de pronostic (pente d'élimination des marqueurs, type histologique, présence d'embolies vasculaires dans la tumeur et le cordon). Les trois options ont des taux de guérison comparables, de l'ordre de 90 à 100 %.

TGNS de stades II, III, IV

Les chances de guérison sont d'environ 90 % dans le groupe des patients à bon risque, elles se détériorent chez les patients à mauvais risque, et en particulier lorsqu'il existe des métastases cérébrales, squelettiques, hépatiques, ou en présence de taux très élevés de marqueurs.

Les patients de bon pronostic sont traités par trois cures de chimiothérapie. Pour les formes de mauvais pronostic ou avec une grosse masse tumorale, la chimiothérapie comporte quatre cycles de BEP, suivis de l'exérèse des masses résiduelles. En cas de réponse histologique complète, le traitement peut être arrêté. S'il persiste un résidu actif, une reprise de la chimiothérapie est envisagée. La place des intensifications chimiques est à l'étude.

■ Surveillance

La surveillance est justifiée par la possibilité de guérison des rechutes métastatiques. Elle est essentielle dans les deux premières années où les rechutes sont les plus fréquentes. Les séminomes purs demandent une surveillance prolongée en raison de rechutes plus tardives ; par ailleurs 5 % des malades développeront une tumeur germinale dans le testicule restant. Le pronostic de ces seconds cancers est en général excellent.

La surveillance comporte :

- un examen clinique ;
- une tomodensitométrie abdomino-pelvienne ;
- une radiographie pulmonaire et/ou un scanner ;
- des dosages de marqueurs sériques ;
- une échographie scrotale du testicule restant.

La fréquence des examens est variable selon le stade initial et le traitement choisi.

❗ Points clés

- Les tumeurs germinales du testicule sont rares (1 à 2 % des cancers masculins). Ce sont des cancers de l'adulte jeune, avec un maximum de fréquence entre 15 et 35 ans.
- Les cancers du testicule sont des tumeurs très chimio- et/ou radiosensibles. Le pronostic a été transformé par l'introduction des sels de platine dans le traitement.
- Diagnostic : repose sur la palpation, l'échographie, le dosage des marqueurs tumoraux (α -foetoprotéine, β -HCG, LDH) et l'exploration chirurgicale sous la forme d'une orchidectomie par voie haute.

① Points clés (suite)

- Bilan d'extension : dosage postopératoire des marqueurs tumoraux, évaluation ganglionnaire et métastatique par scanner abdominothoracique et, dans certains cas, par lymphadénectomie lombo-aortique, une TDM cérébrale pour les cancers évolués.
- Pronostic : il a été transformé par l'efficacité de la chimiothérapie dans les cancers évolués ou à haut risque d'échec métastatique. Les paramètres essentiels du pronostic sont le type histologique, le stade de la maladie, un volume tumoral important, des taux élevés de marqueurs.
- Traitement : pour les séminomes de faible stade, le traitement fait appel à la radiothérapie lombo-aortique (guérison de 95 à 100 %). Pour les stades plus évolués comme pour les tumeurs non séminomateuses, le traitement de référence est la chimiothérapie.

- ÉPIDÉMIOLOGIE
- PATHOLOGIE
- DÉPISTAGE
- DIAGNOSTIC
- BILAN D'EXTENSION, CLASSIFICATIONS

- PRONOSTIC
- TRAITEMENT
- CAS PARTICULIERS
- TRAITEMENT DES CANCERS MÉTASTATIQUES
- SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES

ÉPIDÉMIOLOGIE

Incidence

Le cancer du sein représente 28 % des cancers de la femme et concerne environ 33 000 françaises chaque année (INSERM, 1995). Ainsi, une femme sur dix ou douze a une probabilité de développer un cancer mammaire au cours de la vie. L'incidence du cancer du sein a progressé entre 1975 et 1995 de 60 % en France comme dans tous les pays occidentaux (tableau 11.I).

Tableau 11.I. Évolution de l'incidence du cancer du sein en France entre 1975 et 1995

	1975	1985	1995
Nouveaux cas par an	19 253	25 099	33 867
Taux d'incidence pour 100 000 habitants*	66,9	83,7	110,1

* Standard européen.

Prévalence

La prévalence (patientes atteintes et survivantes) de cette maladie est considérable, estimée en 1990 à près de 290 000 femmes.

Âge et sexe

Le cancer du sein peut s'observer avant 40 ans, mais le risque est très faible. La probabilité pour une femme d'avoir un cancer dans les 10 ans qui suivent est de 0,05 % à 20 ans et de 0,39 % à 30 ans. Après 40 ans, l'incidence croît rapidement pour atteindre un pic entre 60 et 64 ans.

Les hommes sont atteints dans un ratio d'environ un homme pour 100 femmes.

► **Mortalité**

Le cancer du sein constitue une maladie grave (environ 10 000 décès annuels en France) et la première cause de décès des femmes entre 50 et 69 ans. Au cours des deux décennies précédentes, la mortalité a augmenté moins vite (8 %) que l'incidence (60 %), ce qui pourrait témoigner des progrès du dépistage et des traitements.

► **Facteurs de risque**

► **Risque génétique**

Une histoire familiale de cancer du sein est souvent retrouvée. Il peut s'agir d'une simple prédisposition ou d'un cancer héréditaire du sein. Le risque relatif est multiplié par deux ou trois, pour une femme ayant une parente atteinte au premier degré, et s'accroît encore si une parente a été atteinte avant 40 ans, ou si elle a eu un cancer bilatéral.

Un cancer héréditaire est défini par la présence de trois personnes liées au premier degré et atteintes par un cancer du sein ou de l'ovaire, sur une ou plusieurs générations. Un risque génétique est retrouvé dans 5 à 8 % de l'ensemble des cancers du sein. Les mutations les plus fréquentes portent sur les gènes BRCA 1 du chromosome 17, BRCA 2 du chromosome 13 et dans le syndrome de Li-Fraumeni sur le gène de la p53.

► **Terrain hormonal**

Une longue exposition aux œstrogènes (fenêtre œstrogénique) ou un déséquilibre œstroprogestatif observé au cours de la préménopause (cycles anovulatoires, corps jaune déficient), constituent des états d'hyper-œstrogénie relative qui expose à un risque majoré. On retrouve ainsi :

- la puberté précoce ;
- la nulliparité ;
- une première grossesse après 40 ans ;
- une ménopause au-delà de 52 ans.

En revanche, de nombreuses études de cas-témoins n'ont pas montré de risque particulier lié à la contraception hormonale. Pour le traitement substitutif hormonal (TSH) de la ménopause, le risque apparaît très faible, sauf pour une durée de prise supérieure à 10 ans. Le TSH est cependant contre-indiqué chez les patientes ayant un antécédent de cancer mammaire. De même, le TSH doit être arrêté en cas de simple suspicion de cancer du sein.

► **Régime alimentaire**

Un régime riche en graisse et pauvre en végétaux peut expliquer la forte d'incidence des cancers du sein dans les pays occidentaux par rapport au Sud-Est asiatique ou en Afrique noire. Les agents carcinogènes de l'alimentation n'ont pas été clairement identifiés. L'hypothèse est qu'un régime hypercalorique et trop gras facilite une production excessive d'œstrogènes par aromatisation des stéroïdes dans la graisse corporelle.

► **Mastopathies bénignes**

Les « mastopathies proliférantes » sont caractérisées par une hyperplasie canalaire et des dysplasies cellulaires, et constituent une pathologie à risque. Le risque relatif est multiplié par six ou plus selon le type de mastoses et le risque

familial. Le diagnostic de « mastopathies proliférantes » est le plus souvent porté par une biopsie chirurgicale pour des anomalies mammographiques (opacité ou micro calcifications).

■ Autres facteurs de risques

Ce sont le tabagisme, la consommation abusive d'alcool, une exposition à des radiations ionisantes (radiographies itératives pour tuberculose ou pour correction de scoliose dans l'enfance, radiothérapie pour maladie de Hodgkin).

PATHOLOGIE

■ Types histologiques

Il existe de nombreux types histologiques de cancer du sein :

- le cancer canalaire infiltrant (CCI) est le plus fréquent (75 % des cas). Le processus se développe à partir de l'unité ductulolobulaire (canal prélobulaire) et passe le plus souvent par des états d'hyperplasie atypique et de carcinome *in situ*¹ ;
- le cancer lobulaire infiltrant (CLI) représente 10 % des cancers infiltrants. Les CLI sont le plus souvent multicentriques et bilatéraux. Leur pronostic est similaire à celui des CCI ;
- le cancer canalaire *in situ* (CCIS) s'étend dans les galactophores, sans franchir la membrane basale. L'aspect clinique le plus courant est le comédocarcinome, caractérisé par le dépôt dans la lumière des galactophores d'un matériel nécrotique, dont la calcification permet un dépistage précoce par mammographie. Le CCIS évolue vers un cancer infiltrant en 5 à 10 ans ;
- le cancer lobulaire *in situ* (CLIS) se développe à partir des lobules mammaires. Le diagnostic de CLIS est porté sur un matériel de biopsie du sein pour microcalcifications. L'évolution vers un carcinome infiltrant (CLI ou CCI) n'est pas inéluctable, ce qui fait considérer le CLIS, davantage comme un marqueur de risque que comme un cancer ;
- les types tubulaire, médullaire, mucineux et papillaire sont plus rares et de pronostic meilleur que les formes communes ;
- la maladie de Paget du sein se développe à partir de l'épithélium des canaux terminaux et se propage au mamelon par des cellules claires, décrites par Paget. Le plus souvent, la tumeur est à un stade intracanaulaire et le pronostic est favorable.

■ Évolution naturelle

■ Extension locale

Le seuil de détection clinique des cancers du sein, qui est en moyenne de 1 à 2 cm, dépend de la situation de la tumeur dans la glande, de la proximité de la peau et du volume du sein. Une tumeur infraclinique peut seulement être détectée par une mammographie de dépistage. À un stade plus évolué, le cancer se fixe à la peau, au mamelon et au muscle pectoral.

1. Cf. item n° 138, *Cancérologie générale*, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.

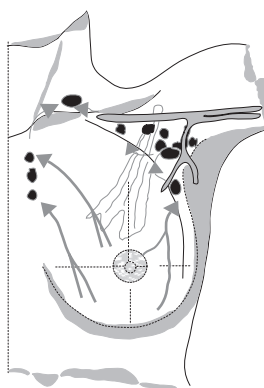
► Envahissement lymphatique

Le drainage principal se fait vers les ganglions axillaires (fig. 11.1). Les ganglions de la partie basse de l'aisselle (niveau I de Berg) sont envahis les premiers et successivement les ganglions du niveau II en arrière du muscle petit pectoral et du niveau III, sous-claviculaires.

Le risque d'envahissement ganglionnaire est nul dans les CCIS et, par la suite, croît proportionnellement à la taille du cancer primitif. Le nombre des ganglions envahis reste le meilleur index de pronostic actuel.

Les ganglions de la chaîne mammaire interne et du creux sus-claviculaire sont concernés dans les localisations internes et centrales. Ces ganglions n'étant pas aisément évaluables, il est important d'estimer le risque statistique de leur envahissement : il est de 25 à 30 % en cas de N⁺ axillaire et à 5 % en cas de N⁻ axillaires.

► **Fig. 11.1.** Voies d'extension lymphatique des cancers du sein. ►



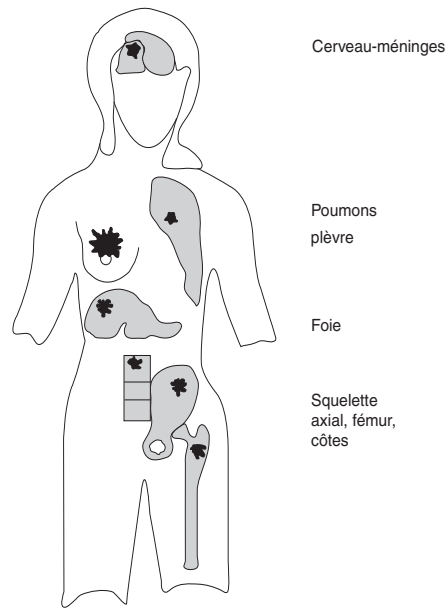
► Métastases

Le risque métastatique, faible pour des tumeurs de moins de 5 mm, croît proportionnellement avec la taille de la tumeur primitive et le nombre de ganglions axillaires pathologiques (N⁺).

Les sites atteints sont par ordre de fréquence (fig. 11.2) :

- le squelette, avec des métastases ostéolytiques, plus rarement condensantes ;
- l'appareil respiratoire, sous la forme de nodules pulmonaires multiples, d'une lymphangite carcinomateuse, ou d'un épanchement pleural sérohémodorragique ;
- le foie ;
- le cerveau, les méninges.

► **Fig. 11.2.** Extension métastatique préférentielle des cancers du sein. ►



DÉPISTAGE

► **Dépistage individuel**

L'interrogatoire permet d'individualiser les femmes à risque et de proposer à ces patientes un dépistage par un examen médical périodique des seins et une mammographie tous les deux ans.

► **Dépistage collectif**

La fréquence et la gravité du cancer du sein rendent compte de la nécessité d'un dépistage de masse. L'objectif est de détecter le cancer à un stade précoce, dans une population de femmes asymptomatiques. Le test de dépistage est la mammographie qui présente une excellente fiabilité notamment après la ménopause. Le dépistage avant 50 ans est plus discutable en raison de la densité glandulaire importante chez les femmes non ménopausées et d'une valeur prédictive moins bonne de la mammographie à cet âge.

Au plan technique, la mammographie comprend deux incidences de face et oblique à 45°. Elle est interprétée par deux radiologues indépendants, avec possibilité d'une troisième lecture en cas d'interprétation difficile. Le test est proposé tous les deux ans chez les femmes d'âge compris entre 55 et 70 ans.

Des essais randomisés ont démontré que le dépistage collectif par la mammographie était capable de réduire la mortalité globale par cancer du sein d'environ 30 %. Parallèlement, les cancers dépistés sont plus petits et ont un moindre taux d'envahissement axillaire. Le problème est, en France, le faible taux de participation aux campagnes de dépistage.

DIAGNOSTIC

► *Signes et symptômes*

► **Nodule mammaire**

C'est le motif de consultation le plus fréquent en sénologie. Les cancers du sein palpables sont découverts le plus souvent par la patiente elle-même, souvent au cours de la toilette et, plus rarement, lors d'un examen médical de routine. Le nodule est indolore, situé dans 60 % des cas dans le quadrant supéro-externe du sein.

► **Examen de dépistage**

L'image anormale est, en mammographie, une opacité à contours étoilés ou un foyer de microcalcifications, plus rarement une image hypoéchogène en échographie.

► **Écoulement du mamelon**

En cas de cancer, l'écoulement se produit par un pore unique. Il est typiquement sérosanglant, spontané, unilatéral, isolé ou associé à une masse du sein.

► **Maladie de Paget du sein**

La maladie de Paget est caractérisée par une plaque rouge, suintante, s'étendant lentement du mamelon vers l'aréole et persistant malgré l'application de crèmes aux corticoïdes.

► **Signes inflammatoires cutanés**

Un cancer peut débuter par une rougeur et un œdème, parfois une chaleur locale ou des douleurs. L'atteinte de tout le sein constitue le tableau de la « pseudomastite carcinomateuse ».

► **Adénopathie axillaire, métastase osseuse**

Les métastases révélatrices sont rares et témoignent d'un cancer primitif ignoré et qu'il faut rechercher.

► *Méthodes du diagnostic*

► **Interrogatoire**

L'anamnèse recherche les facteurs de risque de cancer.

► **Examen physique**

Il est capital et doit inclure l'inspection et la palpation des deux glandes mammaires, des aisselles et des creux sus-claviculaires.

L'inspection de la patiente en position assise, torse dénudé, bras baissés, puis levés, recherche une voussure ou un signe du capiton, une rougeur ou une majoration du volume d'un sein, une anomalie du mamelon (rougeur, déviation, invagination).

La palpation des seins sur une patiente couchée, bras derrière la tête, recherche un nodule et en précise les caractères orientant vers la malignité : induration, contours flous et irréguliers, fixation ou épaissement de la peau (signe du pli, signe de la peau d'orange).

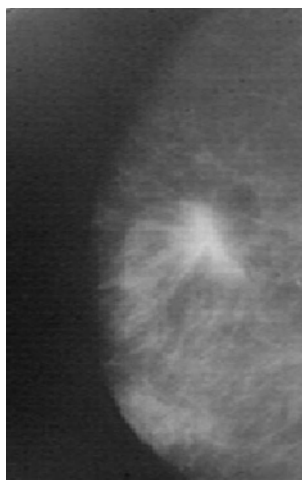
La palpation de l'aisselle et du creux sus-claviculaire recherche une adénopathie, typiquement indurée dans les cancers.

► Mammographie

La mammographie est l'examen essentiel en raison d'une fiabilité élevée (environ 90 %). Elle est pratiquée sur les deux seins avec deux incidences par sein et parfois des clichés agrandis. Les images en faveur d'un cancer sont (fig. 11.3) :

- une opacité de contours flous et irréguliers, typiquement spiculée dans un cancer ;
- des microcalcifications groupées en foyer et en nombre supérieur à 10 par cm^2 . La classification de Legal permet d'apprécier l'aspect en faveur de la malignité. Les calcifications en bâtonnets ou fourches (type 4 et 5) correspondent à un cancer dans 75 et 100 % des cas. L'aspect en « grains de sel » (Legal 3) est un signe de cancer dans un cas sur deux ;
- un épaissement de la peau, un halo d'œdème péritumoral.

► **Fig. 11.3.** Mammographie (cliché de profil) montrant une opacité hétérogène spiculée avec attraction tégumentaire et microcalcifications correspondant à un adénocarcinome canalaire invasif. ►



► Échographie

L'échographie complète utilement la mammographie quand celle-ci n'est pas concluante (10 % des cas), par exemple devant une densité glandulaire excessive (mastose fibreuse), des opacités multiples (mastose kystique), une distortion architecturale, un nodule clinique non visible en mammographie.

L'aspect échographique d'un cancer est une image hypoéchogène, irrégulière et de structure hétérogène. L'échographie est particulièrement utile dans le dia-

gnostic des kystes, avec une image anéchogène arrondie ou ovalaire, de contour net et de grand axe parallèle à la peau.

► Ponction à l'aiguille fine (Paf)

La Paf finalise le diagnostic de lésion kystique, en évacuant un liquide séreux. En cas de nodule plein, le contenu de l'aiguille est étalé sur une lame, fixé et adressé au laboratoire pour une étude cytologique (cytoponction et cytodiagnostic)¹ :

- cytologie positive : la présence de cellules malignes est un élément fort du diagnostic, en raison de la rareté des faux positifs ;
- cytologie négative (cellules glandulaires bénignes) ou non significative (absence de cellules glandulaires) : un résultat négatif n'exclut pas le diagnostic de cancer. Les faux négatifs de la méthode sont dus à une erreur technique dans les petits nodules, ou à une difficulté d'identification de cellules malignes provenant de cancers très différenciés.

La fiabilité de la cytoponction est proportionnelle à l'expérience de l'opérateur et du cytologiste.

► Microbiopsie

La microbiopsie, sous anesthésie locale, ramène des carottes de tissu tumoral. L'étude histologique des prélèvements détermine le diagnostic, le type histologique, l'histopronostic et la présence des récepteurs hormonaux. Sa fiabilité est supérieure au cytodiagnostic.

► Biopsie chirurgicale

La tendance actuelle tend à obtenir la preuve préopératoire de la malignité par le triplé radiocytoclinique ou par une microbiopsie. En cas de résultat non significatif de ces examens, il faut toujours recourir à une biopsie chirurgicale et à l'examen histologique extemporané.

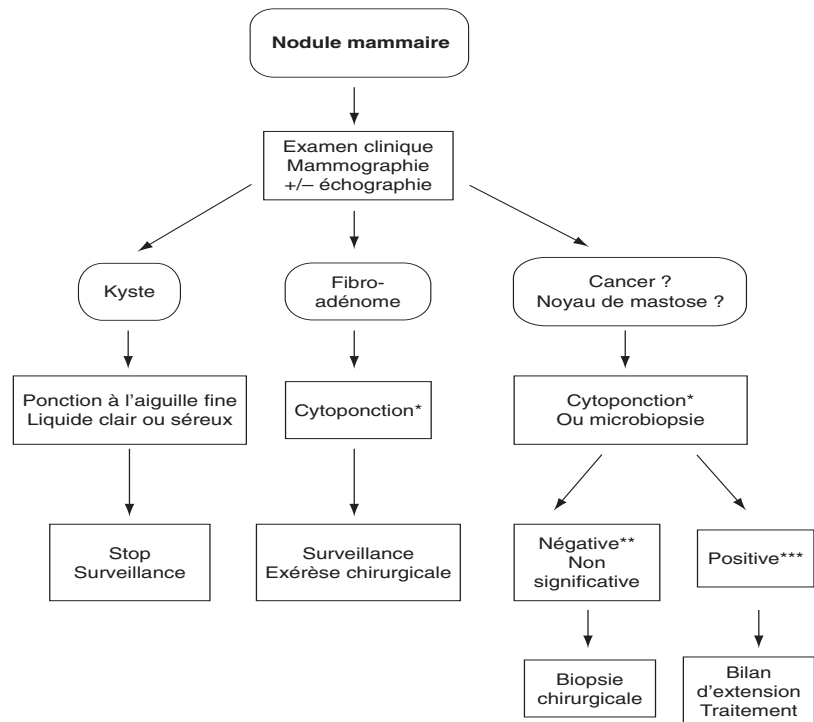
► Procédures diagnostiques

► Nodule du sein

La survenue d'une masse dans le sein impose, dans un premier temps, un examen clinique minutieux, une mammographie et éventuellement une échographie (fig. 11.4). Ces examens permettent de décider un complément d'investigation par cytoponction ou microbiopsie et, dans les cas restant douteux, par biopsie chirurgicale et l'examen anatomo-pathologique extemporané. L'avantage de la microbiopsie préopératoire sur la chirurgie, est de pouvoir informer la patiente du diagnostic de malignité avant l'intervention, ce qui permet de définir avec elle les modalités opératoires.

1. Cf. item n° 140, *Cancérologie générale*, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.

► **Fig. 11.4.** Algorithme de diagnostic des nodules du sein. ►



* La cytoponction comprend la ponction à l'aiguille fine et l'étude cytologique de l'étalement.

** Absence de cellules malignes.

*** Présence de cellules malignes.

Les caractères distinctifs des nodules mammaires *bénins* sont les suivants :

- un kyste de survenue brusque, souvent en période prémenstruelle, forme un nodule rond, mobile, sensible, de contour net. L'échographie et la Paf assurent le diagnostic dans une majorité de cas ;
- un fibroadénome, tumeur bénigne de la jeune femme (15-35 ans), a un aspect clinique et mammographique de masse ovalaire ou polylobée, à contours nets et à structure homogène. En échographie, l'image hypoéchogène a un grand axe parallèle à la peau. Le nodule est indolent, élastique et mobile. L'exérèse chirurgicale ou une microbiopsie en établissent définitivement le diagnostic ;
- la mastopathie fibrokystique pose les problèmes de diagnostic les plus difficiles, car la mastose a tendance à former des plages de sclérose induite et la densité mammographique qui en résulte risque de masquer un cancer. La biopsie chirurgicale est le recours ultime.

► Image mammographique anormale, sans nodule clinique

Il peut s'agir de microcalcifications ou d'opacités infracliniques :

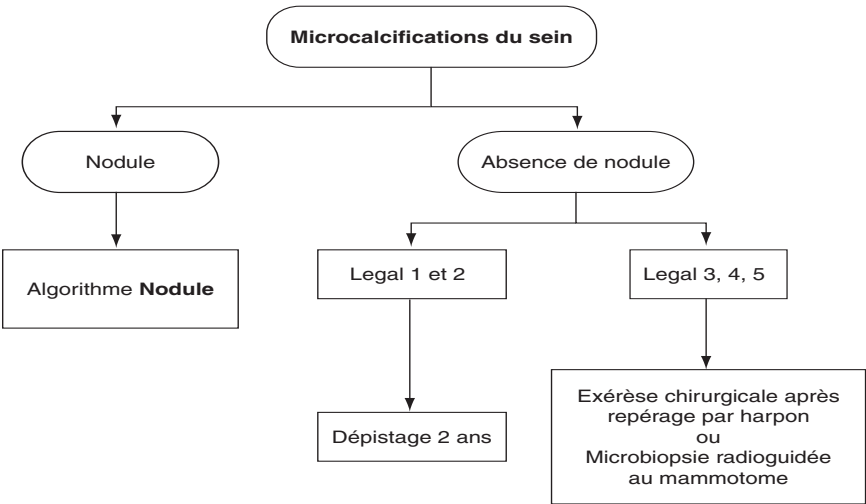
- les microcalcifications, classées 3, 4 et 5 dans la classification de Legal (fig. 11.5), doivent être expertisées par biopsie-exérèse chirurgicale, sous

anesthésie générale. L'emplacement du foyer est repéré avant l'intervention par l'implantation sous guidage mammographique d'un fil repère (harpon). Une radiographie de la pièce opératoire confirme l'ablation des microcalcifications et l'étude histologique différée, en détermine la nature bénigne ou maligne ;

- les opacités peuvent être explorées par cytoponctions ou microbiopsies guidées par échographie mais, dans tous les cas douteux, une biopsie chirurgicale après repérage mammographique est indiquée.

Le diagnostic ambulatoire des images infracliniques est actuellement possible dans les centres spécialisés par des biopsies guidées par des mammographes numériques dédiés aux microbiopsies (mammotome).

► **Fig. 11.5.** Algorithme du diagnostic des microcalcifications du sein (voir dans le texte la classification de Legal). ►



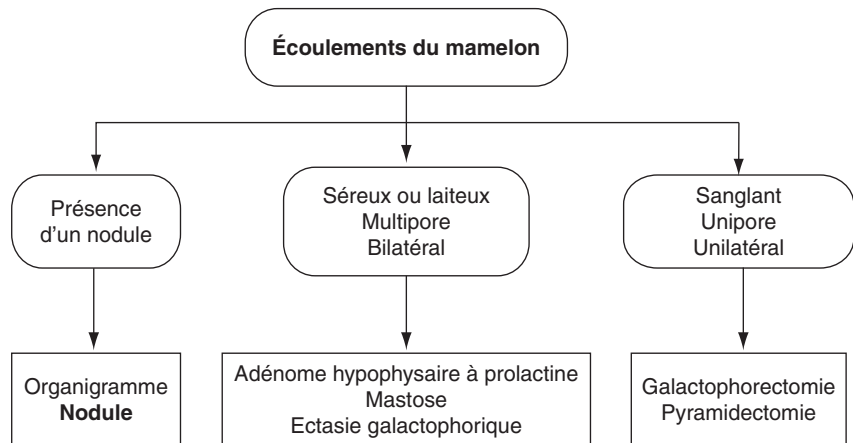
► Écoulement du mamelon

Les écoulements bilatéraux sont le plus souvent d'étiologie bénigne, qu'il s'agisse d'une mastose, d'une ectasie canalaire ou de cause endocrinienne (adénome hypophysaire à prolactine). Les écoulements unilatéraux et unicanalaires doivent conduire à l'exérèse chirurgicale par galactophorectomie ou pyramidectomie (fig. 11.6). L'examen histologique révèle la cause de l'écoulement avec, par ordre de fréquence, un papillome bénin, une galactophorite ectasiente et, dans moins de 1 % des cas, un cancer intracanaire ou infiltrant.

► Maladie de Paget du sein

La maladie de Paget est l'envahissement du mamelon par un carcinome développé à partir des canaux galactophores terminaux. Le diagnostic est facilité par l'association d'une plaque rouge du mamelon et d'une masse sous-jacente. Si

► **Fig. 11.6.** Algorithme de diagnostic des écoulements du mamelon. ►



la lésion mamelonnaire est isolée, le diagnostic requiert une biopsie du mamelon ou de l'aréole. L'examen histologique révèle l'infiltration de la peau par des cellules carcinomateuses très claires (cellules de Paget).

► Cancer inflammatoire

Un aspect inflammatoire du sein a le plus souvent une origine infectieuse : abcès lactationnel, abcès récidivant péri-aréolaire, mastite subaiguë (galactophorite ectasiente ou rupture d'un kyste). Parfois, il accompagne un cancer évolutif. Le diagnostic de cancer inflammatoire est facilité par la coexistence de signes inflammatoires et d'une masse tumorale ou d'adénopathies indurées. La prise en charge requiert une biopsie cutanée à la recherche d'une lymphangite néoplasique du derme, une biopsie d'une masse palpable ou l'exérèse d'un ganglion axillaire.

► Mastodynies

Les douleurs pariétales, induites par une arthrose chondrocostale ou une névralgie intercostale, sont reconnues par l'examen clinique. Les douleurs mammaires peuvent parfois conduire au diagnostic de cancer, mais la cause la plus fréquente des mastodynies est la congestion prémenstruelle des mastopathies bénignes (synonymes : mastose sclérokystique, maladie de Reclus). La mastose associe des lésions multiples de fibrose, d'hyperplasie canalaire (adénose) et de dilatations kystiques de toute taille. La densité parenchymateuse qui en résulte est un obstacle au dépistage radiologique. Au maximum de la difficulté, l'adénose sclérosante ou nodule d'Aschoff, donne une image d'opacité étoilée, rameuse, très proche d'un cancer. En cas de doute, il faut recourir à des clichés centrés et agrandis, à l'échographie, à des ponctions guidées et souvent à une biopsie chirurgicale.

BILAN D'EXTENSION, CLASSIFICATIONS

Examens

Bilan clinique

La taille tumorale, la fixation à la peau ou à la paroi thoracique, l'association de signes inflammatoires et les adénopathies axillaires et sus-claviculaires, sont évaluées par l'examen clinique, une tumeur multifocale ou bilatérale par la mammographie.

Bilan d'extension

Environ 5 % des patientes ayant un cancer localisé ont en fait des métastases asymptomatiques. Orienté vers les cibles métastatiques les plus fréquentes, le bilan comprend systématiquement (sauf pour les cancers intracanalaires et pour certaines équipes, les tumeurs infracentimétriques) :

- une scintigraphie osseuse du corps entier et des radiographies centrées sur les éventuels foyers fixant anormalement l'isotope (technétium 99 m) ;
- un cliché thoracique ;
- une échographie hépatique ;
- un bilan biologique avec NFS, BES, enzymes hépatiques, bilan d'hémostase, calcémie. Le dosage du marqueur CA 15-3 est indiqué dans les cancers T3 et T4 et métastatiques, et à titre de référence pour les autres ;
- une consultation d'anesthésie.

Classification préthérapeutique

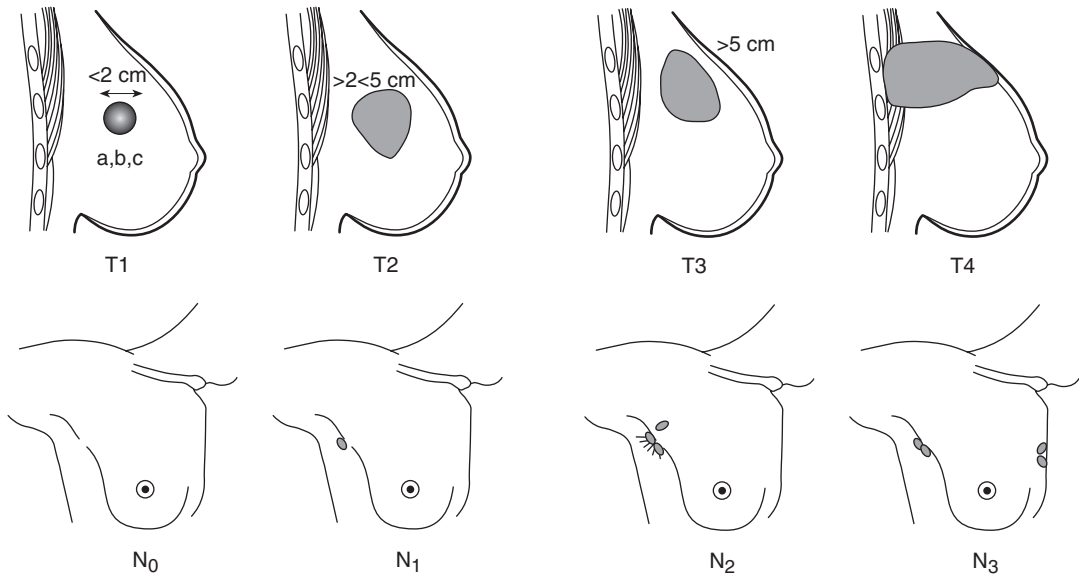
La classification internationale TNM (UICC) prend en compte la tumeur primitive (T), l'état des ganglions axillaires (N) et l'existence de métastases (M).

Classification TNM des cancers du sein (fig. 11.7)

- T0 : tumeur non palpable ;
- T1 : tumeur inférieure ou égale à 2 cm ;
- T2 : tumeur supérieure à 2 cm et inférieure ou égale à 5 cm ;
- T3 : tumeur supérieure à 5 cm ;
- T4 : tumeur étendue à la peau (T4a), à la paroi (T4b), aux deux (T4c) et tumeurs inflammatoires (T4d) ;
- N0 : absence de signe d'envahissement ganglionnaire axillaire ;
- N1 : ganglions axillaires métastatiques et mobiles ;
- N2 : adénopathies axillaires fixées entre elles ou aux parois de l'aisselle ;
- N3 : envahissement des ganglions mammaires internes ;
- M0 : absence de métastases ;
- M1 : métastases (adénopathies sus-claviculaires incluses).

En l'absence de données suffisantes, les patientes sont cotées Tx, Nx, Mx. Après une intervention chirurgicale, la classification pathologique est exprimée en pT, pN (p pour *pathological*). L'état ganglionnaire est symbolisé par les notations N⁻ (absence d'envahissement) et N⁺ (adénopathie(s) métastatique(s)).

► **Fig. 11.7.** Classification TNM clinique des cancers du sein. ►



PRONOSTIC

Les cancers du sein ont une évolution longue, difficilement prévisible. L'évaluation du pronostic cherche à identifier les malades à haut risque de rechute, en vue de cibler les traitements adjuvants (radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie).

► *Pronostic des cancers localisés*

Les principaux facteurs du pronostic sont la taille tumorale, le grade histologique, le nombre de ganglions axillaires pathologiques et l'âge de la patiente. Les paramètres biologiques (ploïdie, Ki 67, p53) n'ont pas une valeur pronostique indépendante et sont moins utilisés en pratique. D'autres facteurs, comme les récepteurs hormonaux ou le récepteur HER-2 (membre de la famille des récepteurs à l'EGF) sont des indicateurs biologiques de la réponse aux thérapies.

► **Ganglions axillaires**

Le nombre de ganglions axillaires envahis (N^+) est le meilleur facteur prédictif de la survie et du risque de « maladie résiduelle ». Le pronostic péjoratif des patientes N^+ a conduit à proposer des traitements adjuvants. Les patientes sans envahissement ganglionnaire (N^-) ont un bon pronostic avec des taux de survie à 5 ans de 80 % et plus. Pour identifier le groupe des 20 % des patientes N^- à risque de rechute, on recourt à des critères biologiques complémentaires, comme l'état des récepteurs hormonaux et le grade histologique.

► **Taille tumorale**

Les taux de survie sont étroitement corrélés à la taille de la tumeur mammaire. Ce paramètre affine le pronostic, quel que soit le statut axillaire (N^- et N^+). Par

exemple, une patiente ayant un cancer d'une taille inférieure à 1 cm, sans envahissement axillaire, a une chance de guérison très élevée, supérieure à 95 %. À l'opposé, une tumeur T3 est péjorative, même en l'absence d'envahissement axillaire.

► Grade d'histopronostic

Le grade de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) est déterminé à partir de trois critères : le degré de différenciation (aptitude à former des tubules), les anomalies des noyaux (anisocaryose) et l'index mitotique (nombre de mitoses par champ). Les patientes sont gradées de 1 à 3, le grade 1 indiquant une tumeur bien différenciée et de bon pronostic. Un grade 3 indique une tumeur peu différenciée et de pronostic péjoratif. Le grade SBR est utile pour décider les traitements adjuvants dans des tumeurs classées N⁻.

► Âge et ménopause

Les patientes les plus jeunes, en dessous de 35 ans, ont un pronostic plus défavorable. Ce facteur est le plus souvent lié à l'envahissement ganglionnaire et au grade. On en tient compte en cas de décision incertaine.

Par ailleurs, le statut ménopausique est un élément du choix des traitements adjuvants, la chimiothérapie apparaissant plus efficace avant la ménopause et l'hormonothérapie chez les patientes ménopausées.

► Récepteurs hormonaux (RH)

Les récepteurs à l'œstradiol (RO) et à la progestérone (RP) sont recherchés en immunohistochimie sur la tumeur elle-même. Les patientes ayant des taux élevés de RH ont de meilleures chances de guérison que celles ayant des RH négatifs. De plus, la présence de RH est un test d'hormonodépendance, indiquant une probabilité de réponse à l'hormonothérapie.

► Autres facteurs biologiques

Ils permettent la caractérisation biologique de la maladie, mais leur place dans le traitement des cancers localisés n'est pas clairement établie :

- cytométrie de flux (étude de la ploïdie et de la fraction de cellules en phase S) ;
- cathepsine D (protéase dégradant le stroma et caractérisant l'invasion tumorale). La détection est faite sur la tumeur en immunohistochimie ;
- amplification de l'oncogène HER-2, qui code un membre de la famille des récepteurs à l'EGF.

► Pronostic des cancers métastatiques

En phase métastatique, la maladie est incurable, la durée médiane de survie d'environ deux ans, mais des survies longues sont parfois observées. L'évaluation du pronostic est un élément essentiel de la prise en charge de ces malades. Les paramètres sont essentiellement cliniques :

- l'intervalle libre, qui est l'espace de temps séparant le diagnostic initial et la survenue des métastases. Plus il est long, meilleur est le pronostic ;
- le siège des métastases, qui est étroitement corrélé avec l'évolution. Les métastases osseuses sont plus favorables que des métastases viscérales, en particulier cérébroméningées et hépatiques ;

- la masse tumorale joue un rôle majeur. Par exemple, une patiente ayant de multiples localisations encéphaliques a une espérance de vie de six mois, tandis que des survies longues sont possibles avec une métastase osseuse, isolée et traitée ;
- le taux des marqueurs tumoraux (CA 15-3, ACE) est également corrélé à la masse tumorale. L'évolution des marqueurs sériques permet d'évaluer la réponse thérapeutique.

TRAITEMENT

Prévention

Le régime alimentaire des pays occidentaux peut expliquer la forte incidence du cancer du sein en Occident par rapport aux pays d'Asie et d'Afrique. Les recommandations de prévention sont de manger davantage de fruits et légumes et de réduire la consommation de viande et de graisses animales¹. La place des vitamines A, C, E et des oligo-éléments (sélénium) dans la prévention n'a pas été confirmée par des résultats cliniques probants.

La chimioprévention par le tamoxifène (anti-œstrogène) a été proposée chez les patientes à haut risque familial et personnel de cancer du sein (mastopathie atypique, carcinome lobulaire *in situ*). Les résultats des essais randomisés sont contradictoires, très favorables dans l'étude américaine (NCI), non significatifs dans deux études prospectives européennes. Actuellement, ce mode de prévention n'est pas recommandé en France, en raison des effets secondaires du tamoxifène, en particulier le risque de cancer de l'endomètre. D'autres essais testent le raloxifène (anti-œstrogène plus spécifique).

Traitement des cancers localisés

Historiquement, la chirurgie d'exérèse est le traitement initial des cancers localisés du sein. Depuis les années soixante-dix, la chirurgie est devenue plus conservatrice et s'intègre dans une approche multidisciplinaire.

Chirurgie

Les modalités sont variables.

Tumorectomie-curage

Au niveau du sein, la tumorectomie (synonymes : segmentectomie, quadrantectomie, mastectomie partielle) définit l'ablation de la tumeur avec une marge de tissu sain (en principe 1 cm), par une incision radiaire ou périmamelonnaire. L'indication typique est une tumeur de taille inférieure à 3 cm, non étendue au mamelon. Une taille tumorale supérieure est acceptable dans les seins volumineux.

Le curage axillaire est toujours réalisé, sauf pour les CCIS. La technique du « ganglion sentinelle » est en cours de validation².

1. Cf. item n° 138, *Cancérologie générale*, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.
2. Cf. item n° 141, *Cancérologie générale*, collection *Abrégés modules transversaux*, module 10, Masson, 2002.

Mastectomie, curage

La mastectomie radicale conservatrice, ou opération de Patey, procède à l'ablation du sein avec son revêtement cutané, de l'aréole, du mamelon et des ganglions axillaires. Cette opération est justifiée pour les cancers de taille supérieure à 3 cm, les tumeurs multifocales ou envahissant le mamelon. Les muscles pectoraux sont conservés, sauf en cas d'envahissement du corps musculaire (opération de Halsted).

L'examen pathologique est une étape essentielle en vue du pronostic (taille tumorale, grade, RO et RP, état des ganglions axillaires) et de la proposition éventuelle par une UCPO d'un traitement adjuvant. De plus, l'examen pathologique précise la qualité de l'exérèse après tumorectomie (état des limites et largeur des marges). En cas de marge(s) insuffisante(s), une totalisation de la mastectomie est le plus souvent recommandée.

► Radiothérapie

La radiothérapie postopératoire a pour objectif principal de réduire le risque de récidives locales. L'irradiation est réalisée sur la glande mammaire restante après tumorectomie, ou la paroi thoracique après mastectomie. Pour les cancers de localisation centrale ou interne, elle est étendue à la chaîne mammaire interne et aux ganglions sus-claviculaires. Le traitement distribue une dose de base de 45 à 50 Gy en quatre à cinq semaines et un complément de 10 à 20 Gy sur la cicatrice de tumorectomie.

Les études cliniques les plus récentes ont confirmé que la radiothérapie postopératoire permettait une réduction des récidives locales et avait aussi un impact sur la survie des malades.

► Traitements adjuvants

La prescription d'un traitement systémique après la chirurgie, en l'absence de toute maladie métastatique patente constitue un traitement adjuvant.

Chimiothérapie adjuvante

La chimiothérapie est devenue un traitement standard, pour une majorité de patientes traitées pour cancer du sein :

- en préménopause, la chimiothérapie augmente de manière significative, la survie des patientes avec ganglions positifs (N⁺). Dans les N⁻, l'indication de la chimiothérapie est retenue lorsque les patientes présentent des facteurs de mauvais pronostic, comme une taille tumorale de plus de 3 cm, un grade SBR élevé et/ou l'absence de récepteurs hormonaux ;
- en postménopause, la chimiothérapie est moins efficace, mais elle peut être proposée chez les femmes de moins de 70 ans, à haut risque.

Le traitement de référence est une polychimiothérapie avec anthracyclines. De multiples combinaisons ont été utilisées, incluant le FAC ou FEC (fluoro-uracile, adriamycine ou épi-adriamycine, cyclophosphamide), AC (adriamycine, cyclophosphamide), AVCF (vincristine en plus). Les études randomisées ont montré la supériorité des combinaisons avec anthracyclines sur celles sans anthracyclines, comme le CMF (cyclophosphamide, méthotrexate, 5-FU) qui était préconisé antérieurement.

Ces polychimiothérapies sont administrées par voie intraveineuse (cathéter ou chambre implantable). Six cycles sont effectués toutes les trois semaines, parfois retardés ou avec des doses diminuées en cas de neutropénie persistante (concession de dose et/ou temporelle).

Les méta-analyses successives ont démontré que la chimiothérapie adjuvante obtenait un gain en survie de l'ordre de 10 à 15 % à dix ans, une réduction de la mortalité annuelle et du risque de survenue de métastases. Ce bénéfice est plus grand pour les patientes en préménopause et ayant un envahissement ganglionnaire.

Hormonothérapie adjuvante

Les options du traitement hormonal adjuvant sont représentées par le tamoxifène et la castration, mais d'autres médicaments sont à l'étude dans cette situation.

Tamoxifène • Le tamoxifène est un anti-œstrogène périphérique, agissant sur la prolifération cellulaire par blocage des récepteurs hormonaux. Selon les données issues de la méta-analyse de 1998, la tamoxifène est un traitement adjuvant efficace pour les patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs (RH⁺), avec une réduction du risque de métastases (25 %) et de la mortalité à 10 ans (17 %). L'hormonothérapie par tamoxifène réduit également le risque de cancer du sein controlatéral, d'environ 40 %. Par contre, ce médicament n'apporte pas de bénéfice pour les patientes dont les récepteurs hormonaux sont négatifs.

Le tamoxifène est prescrit seul ou en association avec une chimiothérapie adjuvante. Les séquences thérapeutiques sont, après la chirurgie, la chimiothérapie (six cycles), la radiothérapie et le tamoxifène (dès la fin de la chimiothérapie). Le tamoxifène est prescrit à la dose de 20 mg/jour et pendant cinq ans (sauf complications). La tolérance est excellente en dehors de bouffées de chaleur et de nausées les premiers mois. Ce médicament comporte un risque majoré de maladie thromboembolique et de cancer de l'endomètre (effet paradoxal de type *estrogen-like*).

Castration • La castration chirurgicale ou radique augmente la survie des patientes non ménopausées en situation adjuvante, comme Beatson l'avait montré pour les malades métastatiques, il y a cent ans. Une castration médicale peut être obtenue par l'administration d'un analogue de la LH-RH (gosereline ou triptoreline). Les études cliniques ont montré un bénéfice pour les femmes non ménopausées, ayant des RH⁺. Les analogues de la LH-RH sont donnés en injection mensuelle ou trimestrielle pendant deux ans.

Inhibiteurs des aromatasés • Les anti-aromatasés ont démontré leur intérêt dans le traitement des métastases hormonodépendantes des cancers du sein. Des premières études sont favorables à l'utilisation des anti-aromatasés de troisième génération (anastrozole) en traitement adjuvant.

CAS PARTICULIERS

■ Cancer canalaire in situ (CCIS)

L'association d'une tumorectomie suivie d'une irradiation mammaire constitue le traitement de choix des CCIS localisées et réséquées en limites saines. Les tumeurs étendues ou multifocales relèvent d'une mastectomie avec une reconstruction immédiate ou différée. Le curage axillaire n'est pas indiqué dans les CCIS, en l'absence de risque reconnu d'envahissement ganglionnaire.

■ **Chimiothérapie néo-adjuvante (d'induction ou première)**

Une chimiothérapie d'induction permet le traitement précoce de la maladie systémique et une réduction du volume tumoral avec parfois une réponse complète. Elle est indiquée dans deux situations :

Patiente ayant un cancer de taille supérieure à 3 cm (T2 fort, T3) •

Le but est de réduire le volume tumoral et d'améliorer les chances de chirurgie conservatrice.

Cancer inflammatoire du sein (stade T4 D) • Les cancers inflammatoires sont caractérisés par leur tendance évolutive, en particulier un risque élevé de métastases précoces et un faible taux de survie à 5 ans. Le traitement initial est une chimiothérapie d'induction, suivie par une mastectomie totale ou une irradiation externe. Le taux de réponse à la chimiothérapie d'induction est de 50 à 90 % avec des polychimiothérapies incluant les anthracyclines ou les taxanes. Une réponse histologique complète a été observée dans 10 à 15 % des cas, ce qui constitue quand elle est observée, un élément très favorable du pronostic. Chez des patientes jeunes, ayant eu une réponse objective à la chimiothérapie d'induction, des essais sont engagés pour évaluer l'apport d'une chimiothérapie à hautes doses, avec support médullaire (autogreffe de cellules souches périphériques). Selon les premiers résultats, la survie des malades n'est pas clairement améliorée et la toxicité est élevée.

■ **Cancer du sein chez l'homme**

Les traitements sont identiques à ceux de la femme. À stade égal, le pronostic est comparable.

■ **Cancer du sein pendant la grossesse**

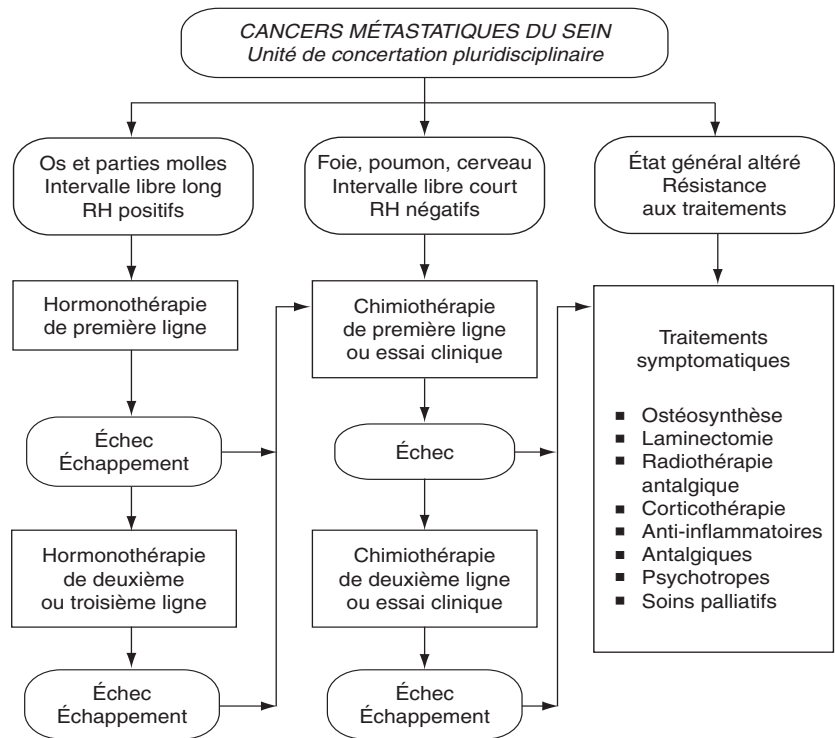
En période gravidique, les tumeurs volumineuses ou de type inflammatoire sont plus fréquentes que chez les femmes non enceintes, mais à stade égal, le pronostic est comparable. Les mammographies et la scintigraphie osseuse sont d'indication discutable dans les premiers mois.

La chirurgie est essentielle pour les cancers opérables. La chimiothérapie est possible après la fin de l'organogenèse (troisième mois). Le risque tératogène ou de séquelles irréversibles de l'enfant contre-indique la radiothérapie pendant toute la grossesse. Il en est de même pour les traitements hormonaux. En cas de cancer inflammatoire ou de métastases, une interruption de la grossesse ou un accouchement provoqué est à discuter au cas par cas.

■ TRAITEMENT DES CANCERS MÉTASTATIQUES

■ **Principes généraux**

Le traitement a une visée palliative : il recherche autant la qualité de vie qu'une prolongation de la survie (fig. 11.8). Le développement de nouveaux agents d'hormonothérapie et de chimiothérapie a amélioré la prise en charge de ces malades. L'estimation rigoureuse du pronostic (*cf. supra*) et de nouveaux paramètres biologiques de la réponse thérapeutique (récepteurs cellulaires, oncogène HER-2) permettent de mieux sélectionner les traitements.

► **Fig. 11.8.** Algorithme du traitement des cancers métastatiques. ►

► Hormonothérapie (tableau 11.II)

Elle recherche :

- soit une privation des sécrétions ovariennes, temporaire par les inhibiteurs de la LH-RH ou définitive par une castration ;
- soit une diminution de la synthèse extra-ovarienne des œstrogènes (anti-aromatases) ;
- soit un effet anti-œstrogénique par blocage des récepteurs hormonaux (anti-œstrogènes) ou par des hormones antagonistes (progestatifs).

Tableau 11.II. Principaux agents utilisés en hormonothérapie des cancers du sein

	DCI	Nom commercial	Effets secondaires
Agonistes LH-RH	Gosérelīne Triptoréline Leuproréline	Zoladex Décapeptyl Enantone	Troubles liés à la castration
Anti-aromatases	Létrozole Anastrozole Exémestane	Fémara Arimidex Aromasine	
Anti-œstrogènes	Tamoxifène	Nolvadex, Kessar, Tamofène, Tamoxifène	Phlébites, cancer de l'endomètre, troubles oculaires
Progestatifs	Acétate de médroxy-progestérone	Farlutal, Prodasone Mégace	Phlébites, prise de poids

Chez les patientes ménopausées, le traitement de référence est le tamoxifène *per os* (20 mg/j). Une réponse objective est obtenue dans 30 %, toutes patientes confondues, et dans 65 à 70 % des patientes ayant des récepteurs hormonaux positifs.

L'hormonothérapie est particulièrement indiquée chez les patientes ayant :

- des localisations osseuses et des parties molles (nodules de perméation) ;
- un intervalle libre, entre le primotraitement et la récurrence métastatique, supérieur à un ou deux ans ;
- des récepteurs hormonaux positifs.

Chez les patientes préménopausiques avec RH positifs, le tamoxifène est, en général, associé à la castration, plus volontiers par un analogue de la LH-RH que par chirurgie ou par radiothérapie. Des essais cliniques comparent actuellement les inhibiteurs d'aromatases au tamoxifène en première ligne d'hormonothérapie. Après échappement au tamoxifène, une deuxième hormonothérapie procure environ 25 % de réponses objectives durables. Le meilleur agent est alors un inhibiteur de l'aromatase, plus efficace et mieux toléré que les androgènes ou l'aminogluthéthimide (anti-aromatase de première génération). Après un nouvel échappement, une troisième ligne peut se montrer active dans 15 % des cas.

■ Chimiothérapie

Les cancers du sein métastatiques sont sensibles à la chimiothérapie, obtenant une réponse objective dans plus de la moitié des cas, mais avec une durée assez brève (un an en moyenne). Après l'obtention d'une rémission, l'intérêt d'une chimiothérapie d'entretien n'est pas démontré. La chimiothérapie est logique pour les patientes ayant des métastases viscérales (foie, poumons), des signes de gravité (intervalle libre court, grade élevé, récepteurs hormonaux négatifs) et pour les malades en échappement d'hormonothérapie.

Le choix du protocole est modulé par l'âge, la notion d'une chimiothérapie adjuvante, une toxicité limitante. Le traitement est une polychimiothérapie incluant une anthracycline jusqu'à la dose cumulative de ce produit (AC, FAC, FEC). Chez les patientes prétraitées aux anthracyclines, ou en deuxième ligne, le docétaxel (taxoïde), la *Navelbine*, la capécitabine, en monothérapie ou en combinaison, sont susceptibles d'obtenir une nouvelle rémission.

L'association séquentielle d'une hormonothérapie et d'une chimiothérapie est utile chez les femmes ayant une tumeur avec des RH positifs.

L'évaluation périodique de la qualité de vie, des effets thérapeutiques indésirables, du désir des malades, est déterminante pour la poursuite, l'arrêt ou la modification du traitement.

De nouvelles stratégies thérapeutiques reposent sur la détection d'un oncogène amplifié, HER-2/neu, codant une protéine (Erb-B₂) appartenant à la famille de l'EGF. Un nouveau médicament, l'*Herceptine*, est un anticorps monoclonal humanisé actif sur les cellules tumorales mammaires qui expriment cette protéine.

De manière prospective, l'amplification de l'oncogène HER-2 pourrait être utilisée comme un paramètre prédictif de chimiosensibilité ou de résistance au tamoxifène.

■ Traitements complémentaires

Les traitements médicaux complémentaires sont :

- la radiothérapie antalgique de métastases osseuses, ou décompressive dans les localisations cérébrales ;
- une laminectomie pour une compression médullaire métastatique, une ostéosynthèse pour une fracture pathologique (os longs et vertèbres) ;
- l'administration de biphosphonates (*Arédia*, *Clastoban*) dans le traitement des ostéolyses malignes et de l'hypercalcémie sévère.

SUIVI DES PATIENTES TRAITÉES

■ **Objectifs de la surveillance**

La surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein a plusieurs objectifs :

- détecter une récurrence locorégionale curable, surtout après chirurgie conservatrice ;
- faire le diagnostic précoce d'un éventuel cancer controlatéral (risque au niveau de 10 %) ;
- faciliter la réinsertion sociale et la réadaptation fonctionnelle ;
- traiter les complications iatrogènes.

En revanche, la recherche intensive de métastases est un objectif très discutable, car les études cliniques sur ce thème n'ont pas confirmé que la détection et le traitement précoce des métastases étaient susceptibles d'allonger la durée globale de survie des malades.

■ **Examens de surveillance**

Les recommandations actuelles préconisent un examen clinique régulier (semestriel pendant cinq ans et annuel au-delà) et une mammographie annuelle. Des bilans sanguins, échographie du foie ou scintigraphie osseuse sont prescrits selon les symptômes. La surveillance biologique systématique n'est pas utile, sauf dans des cas particuliers comme un CA 15-3 initialement élevé ou en cas de haut risque métastatique.

■ **Complications**

Dans les jours qui suivent l'intervention, il peut se produire un épanchement lymphatique de la région axillaire ou lymphocèle (à ponctionner de manière aseptique) et une ankylose de l'épaule (à rééduquer). Après mastectomie, les patientes bénéficient d'une prothèse mammaire externe.

La radiothérapie entraîne souvent un état inflammatoire du sein, qui persiste de six à douze mois. Aux doses utilisées en postopératoire (50 Gy en moyenne), les séquelles sont rares à type de sclérose de la glande mammaire, de téléangiectasies cutanées, de pigmentation résiduelle, rarement de nécroses tardives. La complication essentielle de la chirurgie est le lymphoedème du bras homolatéral. Le risque d'œdème important (supérieur à 3 cm) est de l'ordre de 5 %. L'œdème du bras est imputable au curage axillaire qui induit une stase lymphatique. Le risque est aggravé par les travaux intensifs, un traumatisme ou des épisodes de lymphangite succédant à une plaie ou une brûlure du membre. Le lymphoedème peut être prévenu par la protection manuelle lors des travaux ménagers et de jardinage et la désinfection de toute plaie. Il convient d'éviter les prises de sang et la mesure de la tension artérielle sur le bras homolatéral. Ils sont traités par la massothérapie (drainage lymphatique manuel et manchon élastique de contention) et en cas de lymphangite aiguë par une antibiothérapie à large spectre.

■ **Récidive intramammaire après chirurgie conservatrice**

Après chirurgie conservatrice, le risque de récurrence locale de l'ordre de 10 % à 10 ans (1 % par an) et particulièrement dans les situations suivantes :

- marge d'exérèse incertaine, ou envahie lors de la tumorectomie ;

- présence d'une composante extensive de carcinome *in situ* ;
- patientes de moins de 35 ans ;
- doses insuffisantes de radiothérapie.

L'objectif de détection précoce d'une récurrence locale, potentiellement curable, impose une surveillance particulière, parfois difficile du fait de la fibrose radique. Le suivi repose sur l'examen clinique et la mammographie. En cas d'anomalie à ces examens de base, on fait appel à l'échographie et à l'IRM, voire à des biopsies.

Le traitement des récurrences mammaires isolées comporte une mastectomie totale, qui donne dans cette situation, des taux de survie à 5 ans de 50 %. Un certain nombre de patientes (10 %) présentent des métastases contemporaines de la récurrence mammaire, ce qui impose un bilan d'extension systématique. Le traitement est alors celui des cancers métastatiques.

■ **Récurrences pariétothoraciques après mastectomie**

Ces récurrences se présentent comme des nodules durs, enchâssés dans le derme au niveau de la cicatrice ou de la peau avoisinante. Des métastases à distance sont trouvées chez la moitié des patientes. Le traitement de référence est l'exérèse chirurgicale des nodules de perméation et la radiothérapie chez les patientes non irradiées. L'hormonothérapie et la chimiothérapie sont prescrites en fonction des résultats du bilan d'extension et de la présence de RH.

■ **Reconstruction du sein**

La reconstruction chirurgicale du sein améliore l'image corporelle et le confort des patientes mastectomisées. Les techniques font appel à l'implantation de prothèses salines ou préremplies de gel de silicone, et à des lambeaux musculocutanés prélevés à distance (lambeau du grand dorsal, lambeau du muscle droit de l'abdomen). Plusieurs temps opératoires sont à prévoir. La reconstruction peut être effectuée dans le temps de la mastectomie (reconstruction immédiate) ou plusieurs mois ou années après (reconstruction différée).

■ **Réadaptation**

■ **Contraception**

La contraception féminine est indispensable pendant tout le traitement des patientes en âge de procréer, en raison du risque de tératogénèse induite par la chimiothérapie ou la radiothérapie. Dans les années suivantes, elle a pour objet d'éviter qu'une rechute survienne au moment d'une grossesse. La méthode de contraception doit être réversible et sans interaction avec la maladie ou le traitement (dispositif intra-utérin, progestatifs purs, préservatifs).

■ **Grossesse**

Le cancer du sein survenant dans 5 à 10 % des cas chez les femmes de moins de 40 ans, le souhait d'une grossesse peut exister. L'existence d'un cancer antérieur n'a pas de retentissement particulier sur la grossesse, en particulier il n'y a pas de risque tératogène, même si le traitement a comporté une chimiothérapie. Pour les patientes qui ont un désir de maternité, une grossesse ultérieure est envisageable en l'absence de maladie évolutive, car la grossesse n'aggrave pas le pronostic, ni n'augmente le risque de récurrences locorégionales.

► Traitement substitutif hormonal de la ménopause

Chez la femme traitée pour un cancer du sein, le traitement hormonal substitutif de la ménopause reste déconseillé. Pour améliorer la trophicité des muqueuses vaginales, le promestriène (*Colpotrophine* en capsule vaginale ou en crème) peut être prescrit, en raison d'une activité œstrogénique purement locale. Les lubrifiants locaux sont toujours possibles.

La prévention de l'ostéoporose fera appel à une prise en charge non hormonale.

❗ Points clés

- Le cancer du sein est le premier cancer de la femme (28 %). L'incidence du cancer du sein a progressé en France comme dans tous les pays occidentaux. Le cancer du sein constitue une maladie grave (environ 10 000 décès annuels en France) et la première cause de décès des femmes entre 50 et 69 ans.
- Dépistage : la fréquence et la gravité du cancer du sein rendent nécessaire un dépistage de masse. Le dépistage individuel chez les femmes à risque personnel ou familial, comprend un examen médical annuel des seins et une mammographie tous les deux ans. L'interrogatoire permet d'individualiser les femmes à risque et de proposer une méthode appropriée.
- Diagnostic : les signes d'appel sont un nodule du sein, une anomalie du mamelon, une image mammographique anormale, plus rarement une douleur ou des signes inflammatoires. Le diagnostic repose sur le triplé radiocytoclinique, la microbiopsie ou la biopsie chirurgicale. Devant une image infraclinique, la biopsie est guidée par l'imagerie ou par un repérage préopératoire. Le cancer canalaire infiltrant est le type histologique le plus fréquent, suivi du cancer lobulaire infiltrant. Les formes histologiques rares ont un pronostic favorable, particulièrement les cancers intracanaux.
- Bilan d'extension : il comprend la mesure de la taille tumorale, l'appréciation des ganglions axillaires et un bilan d'extension (scintigraphie osseuse, cliché thoracique, échographie hépatique, bilan biologique). Les cancers du sein sont évalués selon la classification internationale TNM.
- Pronostic : pour les tumeurs localisées, les principaux facteurs du pronostic sont la taille tumorale, le grade histologique, le nombre de ganglions axillaires pathologiques, l'âge de la patiente. Au stade métastatique, les paramètres sont l'intervalle libre, le siège des métastases, la masse tumorale, le taux des marqueurs tumoraux. L'évolution des marqueurs sériques permet d'évaluer la réponse thérapeutique.
- Traitement des cancers localisés : l'exérèse chirurgicale est conservatrice (tumorectomie-cure) ou radicale (mastectomie-cure). L'examen pathologique est une étape essentielle en vue du pronostic et des traitements adjuvants. En cas de marge(s) insuffisante(s) lors d'une tumorectomie, une totalisation par mastectomie est recommandée. La radiothérapie postopératoire a pour objectif de réduire le risque de récurrence locale. La chimiothérapie adjuvante est un traitement standard pour les patientes en préménopause et ayant un envahissement ganglionnaire. Elle est envisagée chez les femmes ménopausées à haut risque de métastases. L'hormonothérapie adjuvante est représentée par le tamoxifène et la castration chimique ou chirurgicale, mais d'autres médicaments sont à l'étude dans cette situation.

Points clés (suite)

- Traitement des cancers métastatiques : le traitement recherche autant l'amélioration de la qualité de vie qu'une prolongation de la survie. Le développement de nouveaux agents d'hormonothérapie et de chimiothérapie a amélioré la prise en charge des malades.
- Suivi : les objectifs de la surveillance d'un cancer localisé du sein sont de détecter une récurrence intramammaire après chirurgie conservatrice, de faire le diagnostic précoce d'un cancer du sein controlatéral (10 %), de traiter les complications iatrogènes et de faciliter la réinsertion sociale et la réadaptation fonctionnelle de la patiente.

Tumeurs des os et des parties molles

12

- ▮ SARCOMES DES PARTIES MOLLES DES MEMBRES
- ▮ TUMEURS DES OS PRIMITIVES ET SECONDAIRES

▮ SARCOMES DES PARTIES MOLLES DES MEMBRES

É. MOYAL

▮ *Définition*

Les sarcomes constituent un groupe de tumeurs rares développées à partir des tissus conjonctifs. Ces tumeurs peuvent se développer au niveau de n'importe quel organe ou dans n'importe quel site anatomique.

Bien que rassemblant des tumeurs de natures histologiques fort différentes, les tumeurs des parties molles ont en commun une présentation clinique et une évolution suffisamment stéréotypée pour les faire étudier simultanément.

▮ *Épidémiologie et facteurs de risques*

Il s'agit de maladies rares, représentant moins de 1 % des cancers, les liposarcomes, rhabdomyosarcomes, histiocytomes fibreux malins et synoviosarcomes représentant les plus fréquentes.

Hommes et femmes sont atteints de façon égale ; 45 % des cas surviennent entre 20 et 60 ans, alors que 11 % des cas surviennent avant 20 ans.

Leur étiologie est inconnue pour la plupart, sauf pour ce qui concerne les situations particulières des sarcomes radio-induits, de la maladie de von Recklinghausen, du syndrome de Li et Fraumeni, des sarcomes sur œdème chronique ou du syndrome de Werner.

▮ *Circonstances du diagnostic*

Les signes cliniques locaux sont le plus souvent résumés par une tuméfaction visible et palpable en général indolore, ne devenant algique que par compression vasculo-nerveuse ou viscérale lorsque son volume augmente notamment pour les formes intra-thoraco-abdominales.

Les signes généraux sont en règle absents, mais certains sarcomes peuvent entraîner des épisodes aigus d'hypoglycémie ou des syndromes fébriles lors de phénomènes de nécrose intratumorale. En ce qui concerne les tumeurs rétro-péritonéales, le volume tumoral peut atteindre une taille considérable avant que la tumeur ne devienne symptomatique.

Il n'y a donc pas de symptomatologie clinique déterminante, en particulier pour les tumeurs de petite taille, seule l'attention pour toute masse d'apparition récente en particulier au niveau des membres pouvant éviter des attitudes superficiellement rassurantes ou des gestes diagnostiques inadaptés.

► **Éléments du diagnostic**

► **Examen clinique**

L'examen des formes accessibles doit s'attacher à noter :

- la taille dans les trois axes ;
- la mobilité par rapport aux plans profonds et superficiels ;
- la topographie par rapport aux organes majeurs : vaisseaux, nerfs, os et articulations ;
- l'existence de signes compressifs d'aval ;
- la trophicité tégumentaire en regard.

► **Examens radiologiques**

Les clichés standards peuvent être utiles pour rechercher des calcifications intratumorales ou une exceptionnelle atteinte osseuse. L'échographie est souvent utile pour éliminer une formation kystique ou enkystée comme un hématome vieilli en sachant que certaines nécroses intratumorales peuvent simuler une formation kystique.

La tomодensitométrie est l'examen radiologique d'orientation tant pour les membres que pour l'espace rétropéritonéal et le thorax. Il permet par ailleurs des biopsies dirigées à l'aiguille pour les zones d'accès chirurgical difficile en première intention.

L'imagerie par résonance magnétique est aujourd'hui l'exploration la plus performante, en particulier pour les sarcomes des membres où elle permet une visualisation précise des loges anatomiques et de la situation tumorale par rapport aux fascias qui les séparent.

Les opacifications vasculaires sont parfois nécessaires dans l'évaluation préopératoire de masses volumineuses.

Une radiographie standard et un scanner thoraciques seront réalisés au moment du diagnostic en raison du haut risque métastatique (20 % des patients sont métastatiques au moment du diagnostic), 50 % des métastases survenant au niveau pulmonaire.

► **Examen histopathologique**

L'obtention d'une preuve histologique est indispensable avant toute décision thérapeutique y compris chirurgicale. La biopsie à l'aiguille de fort calibre (*tru-cut*) est souvent possible. Si un abord chirurgical biopsique est retenu, l'incision cutanée doit tenir compte de l'éventualité d'une chirurgie réglée complémentaire souvent associée à une irradiation. Ainsi, l'abord biopsique doit être choisi à proximité de l'emplacement probable de l'abord cutané lors de l'exérèse.

► **Diagnostic histopathologique**

Les sarcomes des parties molles se développent à partir des cellules mésenchymateuses primitives qui possèdent de multiples possibilités de différenciation. Ceci explique leur grande variété morphologique, bien que des colorations spéciales ou l'utilisation d'anticorps monoclonaux permettent de trouver des caractères communs (production de réticuline, par exemple). On distingue plusieurs catégories histologiques en fonction du tissu normal d'origine (tableau 12.1) :

- tumeurs du tissu fibreux :
 - histiocytome fibreux malin,

- tumeur desmoïde,
- fibrosarcome fibroblastique ;
- tumeurs du tissu synovial :
 - synoviosarcome mono- ou biphasique,
 - sarcome épithélioïde,
 - sarcomes à cellules claires ;
- tumeurs du tissu adipeux :
 - liposarcome bien différencié,
 - liposarcome myxoïde,
 - liposarcome lipoblastique ;
- tumeurs du tissu musculaire :
 - léiomyosarcome,
 - rhabdomyosarcome embryonnaire,
 - rhabdomyosarcome alvéolaire ou pléiomorphe ;
- tumeurs des vaisseaux :
 - hémangiosarcome,
 - hémangiopéricytome,
 - sarcome de Kaposi,
 - lymphangiosarcome ;
- tumeurs des nerfs périphériques :
 - neurosarcome périphérique,
 - schwannosarcome ;
- tumeurs squelettogènes extrasquelettiques :
 - sarcome ostéogénique,
 - sarcome d'Ewing,
 - chondrosarcome ;
- tumeurs diverses :
 - granulome malin de la face,
 - sarcome alvéolaire des parties molles,
 - lymphome malin extraganglionnaire,
 - plasmocytome, extra-osseux,
 - tumeurs inclassables.

Tableau 12.I. Synthèse des formes anatomopathologiques des tumeurs des parties molles

Tissu	Tumeurs bénignes	Tumeurs bénignes mais récidivantes et/ou multifocales	Tumeurs malignes
Fibreux	Fasciite nodulaire, fibrome	Fibromatose, tumeur desmoïde, angiofibrome nasopharyngien	Fibrosarcome
Fibrohistiocyttaire	Histiocytome fibreux, xanthogranulome juvénile	Histiocytome fibreux angiomatoïde	Histiocytome fibreux malin
Adipeux	Lipome	Lipomatose	Liposarcome
Muscle lisse	Léiomyome, myofibroblastome	Léiomyomatose invasive	Léiomyosarcome

Suite du tableau 12.1. ►

Muscle strié	Rhabdomyome		Rhabdomyosarcome
Vaisseaux	Hémangiome, lymphangiome, tumeur glomique	Angiomatose, lymphangiomatose	Angiosarcome
Tissu synovial	Tenosynovite à cellules géantes		Synoviosarcome
Mésothélium	Mésothélium fibreux, tumeur adénomatoïde (de la vaginale)		Mésothéliome malin
Nerfs périphériques	Schwannome (neurinome), neurofibrome, tumeur à cellules granuleuses	Neurofibromatose	Schwannome malin, tumeur maligne des gaines nerveuses
Neuroectodermique	Ganglioneurome, paragangliome, phéochromocytome		Neuroblastome, phéochromocytome malin

Il existe en outre de nombreuses formes frontières entre la bénignité et la malignité (bénignité histologique et évolution locale maligne à type de récidive). Dans tous les cas la précision du grade dominant est impérative. En effet, plus que la forme histopathologique, c est le grade tumoral qui est l  l ment pronostique majeur. On distingue donc :

- grade 1 : bien différencié ;
- grade 2 : moyennement différencié ;
- grade 3 : peu différencié.

► **Classification anatomique**

Les catégories T du TNM définissent la taille tumorale (T1 < 5 cm, T2 > 5 cm, T3 envahissement des os et/ou des axes vasculo-nerveux majeurs). Au-delà du volume tumoral, la situation par rapport aux différents plans anatomiques a une influence pronostique. Ainsi, au niveau des membres, les formes sus-aponévrotiques superficielles et donc immédiatement sous-cutanées ont un meilleur pronostic que celles qui sont sous-aponévrotiques. L extension ganglionnaire est exceptionnelle, sauf pour les rhabdomyosarcomes et les synoviosarcomes où elle reste cependant inférieure à 5 %. Les métastases viscérales sont essentiellement pulmonaires.

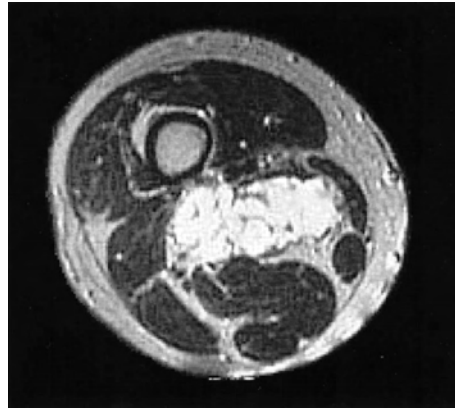
► ** valuation préthérapeutique**

Le volume de la tumeur doit être apprécié le plus précisément possible (clinique, TDM, IRM [fig. 12.1 et 12.2], artériographie parfois) ainsi que son caractère superficiel ou profond, les rapports avec les axes vasculo-nerveux et les pièces osseuses. L exploration radiologique pulmonaire standard est nécessaire dans tous les cas. La tomodensitométrie thoracique est recommandée pour les tumeurs de grade élevé.

► **Fig. 12.1.** Liposarcome de la loge des adducteurs de la cuisse gauche (signal T1 IRM hétérogène mais voisin de celui du tissu graisseux avoisinant). ►



► **Fig. 12.2.** Synovialosarcome profond de la loge postérieure de la cuisse (hypersignal en IRM T2). ►



► **Principes du traitement**

► **Chirurgie**

La résection chirurgicale doit tenir compte de l'extension tumorale suivant les plans de clivage anatomique et en particulier les aponévroses intermusculaires, parfois à grande distance de la tumeur primitive. Par ailleurs, la chirurgie doit être réalisée « sans voir la tumeur » qui ne comporte aucune capsule la séparant des tissus sains. Il existe parfois un aspect macroscopique de pseudocapsule en particulier pour les tumeurs de grade élevé mais cette « capsule » est constituée essentiellement de tissu tumoral.

Le taux de récurrences locales après chirurgie seule est dans les meilleures séries proche de 50 %, ce qui augmente considérablement le risque de décès y compris par métastase.

Dans certains cas de tumeurs très avancées, l'amputation est la seule solution préservant les chances de guérison.

Cependant, depuis leur association avec la radiothérapie, les interventions chirurgicales, tout en restant anatomiques, sont devenues moins radicales, permettant une meilleure conservation fonctionnelle. La technique chirurgicale doit emporter la cicatrice de biopsie et choisir une incision favorable à la réalisation d'une irradiation postopératoire.

► Radiothérapie

Il est maintenant acquis que l'association de la radiothérapie à l'exérèse initiale diminue considérablement le risque de récurrence locale, en particulier pour les tumeurs de plus de 5 cm et/ou de grade élevé. Par ailleurs, quand la localisation tumorale est profonde, le risque de récurrence augmente, rendant indispensable l'irradiation postopératoire.

Au niveau des membres, l'irradiation doit être menée de façon non circonferentielle, avec une technique de réductions successives des champs en fonction du volume tumoral initial, de sa topographie, de son grade et de la qualité de l'exérèse. Après exérèse complète une dose de l'ordre de 55 à 65 Gy est habituellement délivrée. Dans certaines conditions, il est possible d'utiliser la curiethérapie peropératoire (membres) ou l'irradiation peropératoire (abdomen, thorax).

► Chimiothérapie

À l'heure actuelle, la chimiothérapie des sarcomes des parties molles est basée sur la prescription d'anthracyclines et permet d'obtenir entre 40 et 50 % de réponses au niveau des localisations métastatiques pulmonaires, la survie des patients répondeurs étant meilleure que celle des autres. D'autres molécules telles que l'ifosfamide et la dacarbazine sont également utilisés dans la chimiothérapie de nécessité des sarcomes métastatiques.

Les objectifs de la chimiothérapie adjuvante sont de traiter la maladie micrométastatique et de ce fait d'améliorer la survie sans métastase et la survie globale, en particulier dans les tumeurs volumineuses et/ou de grade élevé. Son rôle reste controversé car non clairement prouvé par des essais randomisés, même si une méta-analyse récente reprenant quatorze essais a montré une amélioration de la survie sans rechute, qu'elle soit locale ou métastatique avec une chimiothérapie adjuvante, alors qu'une différence de survie globale n'est pas apparue.

► Protocoles associatifs

La chirurgie conservatrice associée à une irradiation postopératoire permet d'obtenir des résultats cancérologiques équivalents à ceux d'une chirurgie exclusive plus radicale, avec une diminution importante des effets secondaires fonctionnels.

La prescription d'une chimiothérapie première est proposée pour les tumeurs inopérables, en particulier de haut grade, ou de principe pour toutes les tumeurs de grade élevé.

La prescription d'une chimiothérapie adjuvante postopératoire n'est retenue que pour les tumeurs de haut grade et dans le cadre d'essais.

► Résultats et pronostic

► Chirurgie seule

Le taux moyen de récurrence locale est de :

- 100 % après biopsie incisionnelle ;
- 80-100 % après biopsie excisionnelle ;

- 50 % après excision large ;
- 10-20 % après chirurgie radicale ;
- 5 % après amputation.

► Irradiation postopératoire

L'irradiation postopératoire permet d'obtenir après excision large (« anatomique ») des taux de contrôles locaux situés entre 80 et 90 % en fonction de la localisation initiale.

► Chimiothérapie combinée à l'association radiochirurgicale

Cette triple association proposée dans les formes de haut grade permet un taux de contrôle élevé de l'ordre de 75 % (rhabdomyosarcome et synoviosarcome).

► Variantes anatomocliniques

► Fibrosarcomes

Les fibrosarcomes regroupent une grande variété de tumeurs pouvant survenir dans toutes les zones anatomiques, le plus souvent entre 20 et 50 ans. Leur pouvoir métastatique est fonction du grade et du volume tumoral, en sachant que les localisations au niveau des membres sont toujours plus métastatiques qu'au niveau du tronc.

La forme histologique la plus souvent décrite est celle de l'histiocytome fibreux malin (HFM) souvent de grade élevé. Certains auteurs en font une entité particulière distincte des fibrosarcomes.

Formes particulières :

- dermatofibrosarcome : fibrosarcome cutané de faible grade ;
- tumeur desmoïde ou fibromatose agressive, radiosensible ;
- fibrosarcome de l'enfant de haute malignité.

► Liposarcomes

Tumeurs des parties molles les plus fréquentes après les fibrosarcomes, elles surviennent rarement sur un lipome préexistant. Sans particularités thérapeutiques, les formes myxoides présentent cependant le meilleur pronostic.

Les métastases pulmonaires peuvent être de très faible tonalité et donc de diagnostic difficile sur les clichés thoraciques standards. Ils constituent les formes histologiques les plus fréquentes des sarcomes rétro-péritonéaux.

► Rhabdomyosarcomes

Le rhabdomyosarcome pléomorphe de l'adulte survient surtout au niveau des extrémités proximales (quadriceps, adducteurs, semi-membraneux, biceps, triceps), entre 40 et 70 ans. Il s'agit de tumeurs peu métastatiques de pronostic essentiellement local.

Le rhabdomyosarcome alvéolaire survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes au niveau des extrémités. La chimiothérapie a amélioré considérablement leur pronostic atteignant aujourd'hui 80 à 90 % de guérison. Le rhabdomyosarcome embryonnaire de l'enfant se développe au niveau de la tête et du cou (orbite, cavum) et du tractus génital (utérus, vagin), au cours de

la première décennie de la vie. Le pronostic malgré la chimiothérapie reste mauvais, inférieur à 50 % de guérison définitive.

► Léiomyosarcomes

Ce sont le plus souvent des tumeurs d'organes (utérus) mais elles peuvent être aussi apparemment primitives dans l'espace rétropéritonéal.

► Synoviosarcomes

Maladies rares de l'enfant et du jeune adulte développées à proximité des articulations, bien que ne les envahissant que rarement. Elles sont souvent douloureuses, en règle générale très évolutives et de grade toujours élevé.

La survie à 5 ans, malgré la chimiothérapie, reste inférieure à 50 %.

Points clés

- Les sarcomes des parties molles sont des tumeurs rares pouvant se développer à partir de n'importe quel tissu conjonctif.
- L'IRM est aujourd'hui indispensable au diagnostic de l'extension locale.
- La biopsie comme l'exérèse chirurgicale de la tumeur s'intègrent dans le cadre d'un traitement pluridisciplinaire réalisé par une équipe expérimentée.
- La chirurgie complète de la tumeur et des zones d'extension immédiates est la base du traitement.
- Une radiothérapie postopératoire est souvent réalisée en particulier pour les lésions profondes et/ou de haut grade.
- La chimiothérapie semble indiquée dans les sarcomes de haut grade de malignité.

► TUMEURS DES OS PRIMITIVES ET SECONDAIRES¹

N. DALY-SCHVEITZER

Les tumeurs primitives des os peuvent être bénignes ou malignes :

- bénignes, elles sont relativement fréquentes notamment chez l'adulte ;
- malignes, elles sont rares et surviennent essentiellement chez l'enfant et l'adolescent.

En revanche, les tumeurs osseuses secondaires ou métastases osseuses sont particulièrement fréquentes dans l'évolution de nombreux cancers et surviennent de ce fait essentiellement chez l'adulte. Elles représentent près des trois

1. Item n° 154. Tumeurs des os primitives et secondaires.

quarts des tumeurs malignes de l'os. Le myélome multiple, autre maladie de l'adulte à point de départ osseux, est étudié au chapitre XVII.

Toute anomalie osseuse clinique et/ou radiologique pose systématiquement la question de sa nature, bénigne ou maligne et dans ce dernier cas primitive ou secondaire.

► **Schéma diagnostique général**

► **Circonstances cliniques**

La symptomatologie clinique des tumeurs osseuses est éminemment variable, mais on peut retenir de grandes orientations diagnostiques :

- lésion tumorale douloureuse unique d'un membre, près du genou loin du coude, chez un enfant ou un adolescent : présomption de tumeur maligne primitive ;
- lésions douloureuses multifocales, essentiellement axiales, chez un patient adulte ayant des antécédents de néoplasie traitée : forte présomption de syndrome métastatique osseux.

Cette segmentation schématique ne doit pas faire oublier :

- qu'il existe des tumeurs osseuses asymptomatiques ;
- que les lésions osseuses uniques peuvent être bénignes ;
- que tous les syndromes algiques osseux chez un patient traité pour un cancer ne sont pas liés à un syndrome métastatique ;
- qu'il existe des syndromes métastatiques osseux précursifs du diagnostic de la maladie primitive.

► **Tumeurs osseuses primitives**

Maladies relativement rares, leur diagnostic est dominé notamment chez l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte par la crainte de l'existence d'une tumeur maligne. Les signes cliniques et surtout les données de l'imagerie permettront de poser ou non l'indication d'une vérification histologique par biopsie chirurgicale.

► **Imagerie**

L'imagerie tient une place déterminante dans la démarche diagnostique des tumeurs osseuses.

Radiologie standard : temps essentiel

Elle est souvent le premier examen réalisé, la constatation d'une anomalie devant pousser à multiplier les incidences.

Elle doit être de bonne qualité, concernant tout l'os, comparative des deux côtés.

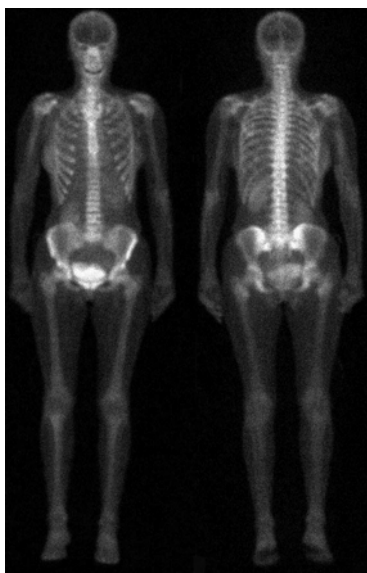
Scintigraphie osseuse « corps entier » aux polyphosphates marqués au technétium 99 m (fig. 12.3)

Chez l'adulte • Elle précède l'exploration radiologique standard chez un patient connu porteur d'un cancer.

Elle complète éventuellement la radiologie simple en cas de syndrome osseux douloureux inaugural.

Chez l'enfant et l'adolescent • Elle participe à l'évaluation préthérapeutique et au suivi sous traitement d'une tumeur maligne primitive.

► **Fig. 12.3.** Scintigraphie « corps entier » aux polyphosphates marqués au technétium 99 m. ►



Tomodensitométrie

Elle est indispensable pour l'exploration des vertèbres, de la base du crâne, du bassin.

IRM

Elle est déterminante pour déterminer l'extension locorégionale notamment endomédullaire osseuse et extra-osseuse ; elle est en outre très utile pour apprécier la réponse à la chimiothérapie des tumeurs malignes.

► Algorithme diagnostique

L'analyse radioclinique repose sur plusieurs éléments :

- la morphologie de la lésion ;
- la topographie ;
- le nombre de lésions ;
- l'âge du patient.

Morphologie de la lésion

Taille • Il est classique de considérer que le risque de malignité augmente avec la taille, notamment au-delà de 6 cm.

Position • Situation de la lésion par rapport à la corticale (sous-corticale, juxta-corticale) et à la cavité médullaire.

Réaction de l'os normal • L'absence de réaction de l'os normal se traduit par une ostéolyse radiologique décrite par Lodwick en trois types, souvent associés :

- géographique (type I de Lodwick), IA avec sclérose marginale, IB sans sclérose marginale mais à limites nettes, IC à limites floues ;
- mitée (type II) multiples lacunes corticales de plus de 5 mm de diamètre ;
- ponctuelle (type III) multiples lacunes corticales de petite taille.

La réaction ostéoblastique de l'os normal ou l'ostéoblastose tumorale se traduit par une ostéocondensation qui peut être péri-ostéolytique (IA) par stimulation ostéoblastique, ou liée à une nécrose osseuse ou à une capacité ostéogénique tumorale.

La combinaison de réactions lytique et condensante est possible.

État de la corticale • La corticale peut être intacte, lysée, érodée sur sa face interne ou sur sa face externe.

Réaction du périoste • Elle se traduit par une ostéogénèse réactionnelle :

- appositions périostées spiculaires, perpendiculaires à la corticale ;
- appositions lamellaires parallèles à la corticale.

Ces appositions peuvent être :

- uniques ou multiples, fines ou épaisses ;
- interrompues, réalisant l'éperon de Codman.

Les tumeurs lentement évolutives donnent des appositions uniques, les maladies évolutives des appositions fines, multiples et souvent rompues.

Contenu tumoral • Des calcifications lobulées ou arciformes sont en faveur de la présence de tissu cartilagineux, des niveaux liquides peuvent être observés dans un kyste osseux essentiel, un kyste anévrysmal (++), un ostéosarcome télangiectasique, une tumeur à cellules géantes, un hémangiome osseux, mais aussi une ostéomyélite...

Parties molles • L'extension dans les parties molles correspond à une marque d'agressivité comme dans les tumeurs d'Ewing ou les ostéosarcomes.

En revanche, certaines tumeurs bénignes sont de développement extra-osseux quasi exclusif (ostéochondrome) mais alors sans maladie endo-osseuse.

La conjonction de ces différents éléments iconographiques permet de classer *a priori* la lésion dans une des catégories suivantes :

- lésion d'évolution lente probablement de nature bénigne : ostéolyse géographique de type IA, densification corticale et/ou apposition périostée unique épaisse ;
- lésion douteuse : ostéolyse type IB, appositions périostées multilamellaires fines non rompues ;
- évolution rapide probablement de nature maligne primitive : ostéolyse type IC, II ou III, appositions périostées multiples, rompues ou spiculaires ; envahissement des parties molles notamment circonferentiel.

Topographie de la lésion

Siège épiphysaire • Chondroblastome ; tumeur à cellules géantes ; granulome éosinophile ; infection.

Siège métaphysaire • C'est le site le plus fréquent des tumeurs osseuses primitives notamment malignes comme les ostéosarcomes (« loin du coude, près du genou »).

Siège diaphysaire • Tumeur d'Ewing ; métastase ; mais processus infectieux possible.

Os plat • Tumeur d'Ewing ; granulome éosinophile ; chondrome et chondrosarcome (aile iliaque).

Rachis • Corps vertébral : granulome éosinophile, tumeur d'Ewing, métastase, angiome ; arc postérieur : ostéoblastome, kyste anévrysmal ; base du crâne et sacrum : chordome.

Nombre de lésions

Les lésions osseuses primitives multiples sont le plus souvent bénignes : ostéochondromes, chondromes, granulome éosinophile.

Elles sont exceptionnellement malignes : tumeur d'Ewing métastatique ou ostéosarcome multifocal.

La multiplicité est un argument fort en faveur d'un syndrome métastatique.

Âge du patient

Chez l'enfant • Avant l'âge de 5 ans, une lésion agressive est le plus souvent une métastase de neuroblastome, un granulome éosinophile, plus rarement une tumeur d'Ewing.

Au-delà de l'âge de 5 ans, une lésion agressive est plutôt une tumeur d'Ewing ou un ostéosarcome.

Chez l'adolescent ou le jeune adulte • Une anomalie osseuse unique doit faire évoquer en premier lieu une tumeur osseuse primitive éventuellement maligne.

Chez l'adulte • Les métastases osseuses sont, et de loin, les éventualités les plus fréquentes.

Synthèse

Au terme de l'analyse diagnostique, plusieurs situations sont possibles :

- lésion certainement bénigne : biopsie chirurgicale inutile sauf s'il existe des symptômes gênants ;
- lésion probablement maligne : complément d'exploration locale (notamment IRM) et à distance (scanner thoracique) suivie d'une biopsie chirurgicale ;
- lésion douteuse : complément d'exploration locale (scanner, IRM, scintigraphie) pouvant ramener à la bénignité ou au contraire faire indiquer une biopsie chirurgicale.

► Tumeurs osseuses bénignes

► Exostose ostéogénique

C'est la tumeur osseuse bénigne la plus fréquente, siégeant habituellement au niveau de la métaphyse d'un os long d'un adolescent ou d'un adulte jeune.

En dehors d'une très rare maladie familiale héréditaire (maladie exostosante), il s'agit d'une anomalie unique dont le risque de dégénérescence est quasi nul.

Si l'exostose est gênante, elle peut bénéficier d'une exérèse.

► Ostéome ostéoïde

Tumeur bénigne douloureuse en particulier la nuit, classiquement sensible à l'aspirine.

Sur les clichés osseux (fig. 12.4), existence d'une intense hyperostose rendant difficile la visualisation du nidus central (lacune) à partir duquel se constitue la lésion.

La scintigraphie montre une fixation unique et très intense par la lacune du nidus (qui est la lésion). Le diagnostic se fait par la scintigraphie osseuse : hyperfixation précoce, intense et localisée.

Les localisations rachidiennes, pelviennes ou juxta-articulaires peuvent bénéficier du scanner pour visualiser le nidus.

Le traitement consiste en une exérèse le plus souvent percutanée sous contrôle scanner.

► **Fig. 12.4.** Ostéome P1 pied droit. La lacune correspond au nidus, entouré d'une réaction hyperostotique intense. ►



► Lacune fibreuse corticale (cortical defect), fibrome non ossifiant

Il s'agit d'une anomalie fréquente, en règle asymptomatique, constatée lors d'un cliché réalisé pour toute autre raison.

Lésion métaphysaire corticale sous forme d'une petite ostéolyse nette, avec osteocondensation périphérique.

La croissance de la lacune fibreuse vers la constitution d'un fibrome non ossifiant peut entraîner l'apparition d'un risque fracturaire au-delà de 3 à 4 cm suivant la topographie. Une intervention chirurgicale de consolidation peut alors être envisagée.

► Ostéochondrome ou exostose

Lésion fréquente de découverte fortuite ou palpée par le patient lui-même, il s'agit d'une formation ostéocartilagineuse le plus souvent unique ou rarement multiple dans le cadre d'une maladie exostosante. Elle est faite d'os recouvert de cartilage et peut siéger sur n'importe quel os au niveau de la métaphyse pour les os longs.

Sur les clichés, la corticale osseuse se continue dans l'exostose. Le risque de dégénérescence est faible, quasi uniquement dans le cadre de la maladie exostosante.

Une chirurgie n'est indiquée qu'en cas de symptômes gênants.

► Chondrome

Fait de cartilage, le chondrome donne une lacune radiologique lobulée, le plus souvent centro-osseuse, cependant capable d'amincir progressivement la corticale sans aucune réaction périostée. Il existe souvent des calcifications en « flocons » caractéristiques. Le siège habituel est au niveau des os de la main. Le risque est uniquement fracturaire par érosion progressive de la corticale osseuse.

► Kyste essentiel de l'os

Souvent révélé par une fracture spontanée, le kyste osseux essentiel est responsable d'une lacune ovoïde à contours nets souvent cloisonnée.

Le contenu liquidien est vu au scanner. La lésion est centrométaphysaire au contact du cartilage de croissance, le plus souvent humérale supérieure (50 % des cas). Avec la croissance, le kyste migre vers la diaphyse.

► Granulome éosinophile

Intégré dans le cadre plus vaste de l'histiocytose X, le granulome éosinophile est une anomalie bénigne unique se traduisant par une ostéolyse pouvant présenter des caractères radiologiques inquiétants (extension aux parties molles notamment) conduisant fréquemment à une vérification biopsique.

Les localisations au niveau du crâne, des fémurs, du rachis (*vertebra plana*) ou du bassin sont les plus fréquentes.

► Kyste anévrysmal

Le kyste anévrysmal est une lésion kystique multiloculaire cloisonnée par des cloisons et remplie de sang. Elle peut être agressive par son expansion et poser des problèmes thérapeutiques chirurgicaux complexes au niveau des vertèbres.

► Ostéoblastome

Il s'agit en fait d'un gros ostéome ostéoïde siégeant au niveau de l'arc postérieur des vertèbres. Son contenu ossifiant le distingue du kyste anévrysmal.

► Chondroblastome

La caractéristique majeure du chondroblastome est son siège épiphysaire où il forme une lacune expansive avec calcifications floconneuses typiques. Son évolution menace le fonctionnement articulaire et justifie une exérèse chirurgicale.

► Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel peut se poser avec les tumeurs malignes conduisant à la biopsie chirurgicale au moindre doute. Par ailleurs, il est dans certaines situations possible de discuter des affections bénignes non tumorales :

- lésions osseuses septiques (ostéomyélite surtout chronique) ;
- lésions séquellaires post-traumatiques (cals exubérants, hématomes sous-périostés organisés...) ; dans ce cadre, bien qu'un antécédent traumatique ne soit pas toujours retrouvé, la myosite ossifiante peut simuler une tumeur osseuse primitive en réalisant des calcifications des parties molles juxta-osseuses avec réaction périostée en regard. Le diagnostic peut être parfois hésitant avec une tumeur d'Ewing ou un ostéosarcome parostéal.

► Tumeurs malignes primitives osseuses

► Tumeur d'Ewing

La tumeur d'Ewing osseuse est une affection relativement rare dont le diagnostic et le traitement ont été transformés au cours des vingt dernières années.

Maladie de l'adolescent et de l'adulte jeune, cette tumeur naît dans la moelle osseuse expliquant qu'elle siège essentiellement au niveau des os volumineux riches en moelle : bassin, diaphyse des os longs, côtes.

Épidémiologie

Aucun facteur de risque particulier n'est connu. La tumeur d'Ewing survient entre 5 et 30 ans, avec un *sex-ratio* de l'ordre de 1,5/1 en faveur des garçons.

Diagnostic

Circonstances • Elles sont variables, mais associent souvent :

- douleurs persistantes, unilatérales, insomniantes, par déformation progressive de la corticale osseuse ;
- tuméfaction douloureuse ;
- plus rarement une fracture pathologique ;
- signes généraux associés : fièvre, amaigrissement.

Éléments du diagnostic • Imagerie médicale • Sur les clichés standards on constate :

- un aspect d'ostéolyse irrégulière, mal limitée à extension exo-osseuse précoce, accompagnée d'appositions périostées multilamellaires classiquement en « bulbe d'oignon » (fig. 12.5) ;
- pour les os plats et le rachis, le scanner est utile en première intention.

L'IRM osseuse est l'examen complémentaire de choix pour apprécier l'extension de la tumeur dans la moelle osseuse et dans les tissus mous environnants. Elle apporte des éléments irremplaçables pour prévoir l'étendue de l'acte chirurgical à venir.

La scintigraphie osseuse est utile dans la recherche de localisations à distance dans la même pièce osseuse, beaucoup plus rarement des localisations métastatiques d'os à os.

► **Fig. 12.5.** Sarcome d'Ewing métaphysaire tibial. Appositions périostées en « bulbe d'oignon ». ►



Biopsie • C'est le temps essentiel du diagnostic ; la biopsie est chirurgicale et doit être réalisée par un opérateur habitué à ce type de geste. Elle doit comporter un prélèvement séparé pour analyse cytogénétique et/ou moléculaire. Dans certains cas où un doute existe avec une pathologie infectieuse, il est effectué des prélèvements bactériologiques.

Anatomie pathologique • La tumeur d'Ewing est faite d'une prolifération de petites cellules tumorales rondes sans aucune production osseuse. Elle s'intègre dans le cadre plus vaste des tumeurs malignes à cellules rondes (neuroblastomes, rhabdomyosarcomes, lymphomes).

Cytogénétique • La tumeur d'Ewing est caractérisée par une translocation spécifique entre les chromosomes 11 et 22 t (11 ; 22), plus rarement entre les chromosomes 21 et 22. La connaissance des protéines synthétisées à partir de cette anomalie chromosomique et responsables de la prolifération cellulaire laisse envisager des possibilités de thérapie génique spécifique.

Évaluation préthérapeutique

La recherche de localisations pulmonaires sera réalisée par une tomодensitométrie thoracique.

La scintigraphie osseuse « corps entier » recherchera de rares localisations osseuses multiples.

En fonction de la topographie, d'autres examens pourront être nécessaires, notamment dans les localisations pelviennes ou rachidiennes.

Traitements

Jusqu'aux années soixante-dix, le traitement était essentiellement radiothérapique du fait de la très grande radiosensibilité de cette tumeur, mais l'extension métastatique rapide ne laissait sans maladie évolutive que 5 à 10 % des patients.

Depuis, les protocoles de polychimiothérapie associant essentiellement doxorubicine, cyclophosphamide et vincristine sont prescrits en première intention avant le traitement local chirurgical ou radiochirurgical.

Les facteurs pronostiques tumoraux sont aujourd'hui bien connus :

- taille ou volume de la tumeur ;
- réponse clinique à la chimiothérapie initiale ;
- réponse histologique constatée sur la pièce osseuse.

Ces facteurs permettent d'adapter le traitement en conséquence avec le double souci de la guérison d'une part et de l'économie fonctionnelle d'autre part.

Classiquement, l'efficacité de la chimiothérapie initiale est appréciée au terme de trois cycles par l'examen clinique, l'IRM et la scintigraphie osseuse. En cas de régression suffisante, l'exérèse chirurgicale avec procédé de réparation plus ou moins complexe est réalisée.

L'intervention est suivie d'une reprise chimiothérapique dont le type est orienté par la réponse histologique. L'irradiation de la pièce osseuse peut être parfois utile en cas de limites étroites.

À l'heure actuelle, deux tiers des patients porteurs de tumeur d'Ewing sont guéris.

► Ostéosarcome

L'ostéosarcome est une des maladies néoplasiques dont le pronostic a été le plus transformé par l'avènement de médicaments chimiothérapiques efficaces. Régulièrement létal il y trente ans, il est aujourd'hui guéri chez l'enfant dans près de 80 % des cas.

Épidémiologie

Il existe un certain nombre de facteurs de risque avérés :

- l'exposition chronique à une irradiation comme celle survenue au début du siècle chez les ouvriers de l'horlogerie peignant les aiguilles de montre avec une peinture au radium permettant sa fluorescence ; le suçage répété du pinceau pour l'effiler a entraîné l'apparition de nombreux ostéosarcomes de la mandibule et de la mâchoire ;

- le rétinoblastome, tumeur maligne primitive oculaire du nourrisson et du jeune enfant, est lié à l'existence d'une anomalie génétique (gène Rb) qui augmente par ailleurs le risque de survenue d'un ostéosarcome ;
- chez l'adulte, la maladie de Paget constitue un risque de survenue d'un ostéosarcome au niveau des pièces osseuses les plus fréquemment concernées (membre inférieur, bassin).

Pour les maladies spontanées, le *sex-ratio* est en faveur du sexe masculin, le pic de fréquence entre 13 et 25 ans. Les sites les plus fréquents sont au niveau des os longs, « près du genou, loin du coude ».

Histoire naturelle

L'ostéosarcome est une tumeur osseuse vraie dont l'évolution est en règle rapide avec une propension importante :

- à l'extension dans la pièce osseuse y compris les articulations ;
- à l'invasion des parties molles péri-osseuses y compris les vaisseaux et les nerfs ;
- à la diffusion hématogène avec la survenue de métastases essentiellement pulmonaires (80 %), parfois dans d'autres pièces osseuses.

Diagnostic

Signes cliniques • La douleur résume le plus souvent la symptomatologie, plus ou moins intense, classiquement à renforcement nocturne. Une déformation osseuse et un œdème local peuvent attirer l'attention. Enfin, plus rarement, une fracture spontanée peut être inaugurale.

Examen radiologique • Les clichés standards suffisent souvent à une forte présomption diagnostique : construction osseuse inhomogène, à la fois endo- et exo-osseuse, rupture corticale fréquente, extension aux parties molles donnant une image « en feu d'herbes » (fig. 12.6).

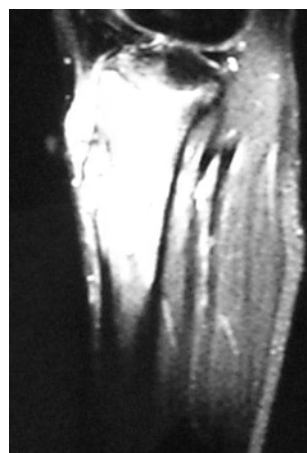
La tomodensitométrie complète l'étude de l'os, l'IRM celle des parties molles et de la cavité médullaire (fig. 12.7). Une tomodensitométrie thoracique est systématique.

► **Fig. 12.6.** Ostéosarcome ostéogénique du tibia. Volumineuse extension aux parties molles avec image « en feu d'herbes ». Appositions périostées rompues avec éperons de Codman. ►

► **Fig. 12.7.** Image IRM d'un ostéosarcome tibial supérieur montrant l'extension aux parties molles péri-osseuses ainsi que l'extension basse dans la cavité médullaire osseuse. ►



12.6



12.7

Scintigraphie osseuse • Une scintigraphie osseuse « corps entier » est réalisée à la recherche d'éventuels foyers tumoraux multiples.

Biopsie chirurgicale • La biopsie chirurgicale prélève de l'os tumoral et des fragments de parties molles péri-osseuses.

Biologie • Les taux sériques initiaux de HDL-3 et de phosphatases alcalines sont utiles au suivi perthérapeutique et à l'évaluation de l'efficacité de la chimiothérapie.

Anatomie pathologique

L'ostéosarcome est une tumeur primitive de l'os faite d'une prolifération cellulaire le plus souvent hétérogène associant les différentes composantes osseuses ostéogènes et chondrogènes. Il existe donc des formes ostéogéniques pures et des formes mixtes à prédominance variée.

Certains de ces sarcomes ont un développement essentiellement cortical et prennent le nom d'ostéosarcome parostéal.

À côté de ces formes clairement squelettogènes, il existe des formes dites anaplasiques ayant perdu leurs caractéristiques initiales osseuses et/ou cartilagineuses : sarcomes télangiectasiques, à cellules géantes, à cellules fusiformes.

Facteurs pronostiques

Il existe plusieurs facteurs pronostiques d'importance diverse :

- âge : la survenue avant 12 ans et après 21 ans constitue un facteur défavorable ;
- taille tumorale : les tumeurs de plus de 10 cm sont plus graves que les autres ;
- l'extension articulaire, la localisation axiale constituent des éléments de mauvais pronostic ;
- la réponse à la chimiothérapie constatée sur la pièce chirurgicale constitue le paramètre pronostique majeur, exprimée en pourcentage de cellules viables, la catégorie « bon répondeur » étant définie par moins de 10 % de cellules viables.

Traitement

Ce n'est que depuis les années soixante-dix que la chimiosensibilité des ostéosarcomes a été démontrée et a transformé le pronostic de ces tumeurs.

Chimiothérapie • La première chimiothérapie utilisée a été le méthotrexate à très hautes doses avec administration d'acide folinique. D'autres protocoles sont aujourd'hui utilisés associant le cisplatine, l'adriamycine et l'ifosfamide.

La chimiothérapie est administrée en première intention pour environ trois mois, la chirurgie devant être pratiquée dans les huit jours suivant la dernière administration.

Une chimiothérapie postopératoire est indiquée avec le même protocole qu'initialement pour les bons répondeurs, avec un protocole différent pour les mauvais répondeurs.

Les formes métastatiques peuvent être guéries chez l'enfant dans 5 à 10 % des cas.

Chirurgie • L'amputation a constitué pendant longtemps la technique de référence. Aujourd'hui les procédés de réparation prothétique avec ou sans greffe osseuse permettent dans la majorité des cas la conservation du membre avec une fonction satisfaisante dans environ deux tiers des cas. De multiples adaptations sont cependant nécessaires pour assurer la symétrie et pour permettre une croissance correcte.

Dans l'hypothèse, exceptionnelle aujourd'hui, où la tumeur osseuse est inopérable, la radiothérapie, faisant éventuellement appel aux particules lourdes, est alors la seule solution.

Suivi

L'objectif du suivi est la détection précoce des récives locales et des métastases pulmonaires, éventuellement osseuses.

Outre l'examen clinique, on pratique tous les deux à trois mois pendant cinq ans :

- un cliché thoracique ;
- une tomодensitométrie thoracique ;
- une scintigraphie osseuse ;
- une réévaluation locale (clichés standards, IRM) en cas de symptômes.

► Autres tumeurs osseuses primitives malignes

Chondrosarcome

Maladies de l'adulte représentant 10 à 20 % des tumeurs osseuses primitives, les chondrosarcomes peuvent survenir en os sain ou sur une exostose pré-existante. Les localisations fréquentes sont le bassin, la ceinture scapulaire, plus rarement les membres (fig. 12.8).

Radiologiquement, il existe une ostéolyse polycyclique refoulant la corticale avec extension aux parties molles, plus facilement visible en TDM, ou mieux IRM, que sur les clichés standards.

La malignité est essentiellement locorégionale, le risque métastatique faible.

Le traitement est quasi exclusivement chirurgical, le pronostic fonction du volume et du grade tumoral.

► **Fig. 12.8.** Chondrosarcome fémoral. ►



Tumeurs à cellules géantes dites à myélopaxes

Les tumeurs à cellules géantes sont en fait des tumeurs bénignes mais d'évolution agressive et destructrice pouvant déboucher sur une transformation maligne.

Elles réalisent des ostéolyses épiphysométaphysaires classiquement avec des cloisons de refend nettement radiovisibles, sans réaction périostée. Le traitement en est chirurgical (curetage et consolidation osseuse, ou résection et réparation prothétique).

► Tumeurs secondaires des os

Voir également, chapitre 17 « Maladie métastatique, métastases osseuses ».

La caractéristique essentielle de l'évolution d'une tumeur maligne est sa capacité potentielle à être à l'origine d'une dissémination cellulaire à distance du site initial.

Le squelette, notamment axial, est un site métastatique privilégié. Il s'agit d'une pathologie fréquente responsable d'une grande part de la morbidité des cancers.

► Épidémiologie

Le risque de métastase osseuse, éminemment variable suivant le type, le siège et le volume des tumeurs primitives, concerne cependant environ 50 % des patients, soit d'emblée, soit au cours de la période post-thérapeutique.

Les séries autopsiques montrent une répartition anatomique concernant les vertèbres, 69 %, le pelvis, 41 %, le fémur (tête), 25 %, le crâne, 14 %.

Les cancers développés à partir de glandes endocrines (prostate, thyroïde) ou apparentées (sein, rein) présentent un risque élevé de métastases osseuses.

L'origine des tumeurs donnant des métastases osseuses est par ordre de fréquence décroissante : le sein, 70 %, le poumon, 33 %, le rein, 24 %, le rectum, 13 %, le pancréas, 13 %, l'estomac, 11 %, le côlon, 10 %, l'ovaire 9 %.

Le mécanisme d'apparition des métastases osseuses est complexe, mais il semble acquis que le développement initial des localisations secondaires se fasse dans la moelle rouge de l'os qui présente un lacis capillaire très riche propice à l'arrêt et au développement des cellules néoplasiques.

► Diagnostic

Symptômes cliniques

La symptomatologie inaugurale des métastases osseuses est diverse, mais le plus souvent la douleur est le symptôme dominant :

- soit osseuse directe ;
- soit radiculaire (intercostale, sciatique ou crurale).

Une complication peut être révélatrice :

- fracture spontanée ;
- compression médullaire ou syndrome de la queue de cheval ;
- tuméfaction osseuse visible et palpable (côtes, sternum, tibia) ;
- hypercalcémie, altération de l'état général.

Dans tous les cas, l'examen clinique complet est orienté vers :

- la recherche d'une maladie primitive quand elle n'est pas déjà connue ;
- l'examen des organes susceptibles d'être le siège d'autres localisations secondaires : ganglions périphériques, foie, plèvre.

Imagerie

Les clichés standards orientés par la clinique ne sont indiqués que quand aucune notion de néoplasie préalable existe.

En revanche, lors du suivi d'une néoplasie connue, c'est la scintigraphie « corps entier » aux polyphosphates marqués au technétium 99 m qui est l'examen de choix, les clichés radiologiques n'étant effectués que sur les sites scintigraphiquement anormaux.

La radiographie standard montrera (fig. 12.9) :

- une ostéolyse unique ou multiple avec ou sans déformation osseuse (tassement fracturaire, rupture corticale...) ;
- une ostéocondensation accentuant la trame osseuse ;
- un mélange des deux aspects.

► **Fig. 12.9.** Métastases osseuses vertébrales mixtes, condensantes et lytiques. ►



La scintigraphie sera préférée à l'analyse radiologique de l'ensemble des pièces osseuses à la recherche d'autres anomalies en faveur d'une maladie métastatique. Elle est toujours démonstrative sauf dans le cas de métastases purement lytiques sans réaction ostéoblastique capable de fixer le traceur radioactif.

La scintigraphie osseuse aux polyphosphates marqués par le technétium 99 m constitue la méthode la plus sensible dans la recherche de localisations osseuses métastatiques. Il faut cependant remarquer que l'isotope ne se fixe que sur les ostéoblastes normaux et pas sur les cellules tumorales métastatiques, seules les métastases responsables d'une réaction ostéoblastique normale étant capables de créer une hyperfixation scintigraphique détectable.

Les anomalies scintigraphiques sont en règle générale précéssives des anomalies radiologiques (environ six mois). Cependant, de nombreuses pathologies osseuses non tumorales sont responsables d'hyperfixations scintigraphiques : maladies métaboliques, traumatismes, infections et maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives bénignes. Ceci entraîne un taux élevé de faux positifs justifiant un examen initial de référence dans les cancers ostéophiles (sein, prostate, thyroïde).

Les radiographies osseuses ne sont alors vraiment utiles que focalisées sur les anomalies scintigraphiques précédentes. Si les anomalies radiologiques sont plus tardives que les hyperfixations scintigraphiques, elles sont cependant plus spécifiques de localisations métastatiques. La confrontation des scintigraphies et des clichés centrés améliore considérablement la performance diagnostique de chacune des techniques, éventuellement complétées par la TDM montrant des modifications tumorales endo-osseuses.

En cas d'anomalie radiologique et scintigraphique unique, la tomodensitométrie osseuse permet alors de préciser le caractère tumoral en montrant son extension dans l'os, l'effraction de la corticale et éventuellement l'envahissement des parties molles adjacentes. Une ponction-biopsie à visée diagnostique sera réalisée sous guidage scanner en cas d'anomalie unique inaugurale.

L'exploration par IRM n'est réellement utile que dans l'étude des rapports de localisations vertébrales avec l'axe neurospinal.

Biopsie osseuse

La biopsie osseuse peut être utile, dirigée sur les anomalies précédentes, réalisée soit par méthode transcutanée soit par abord chirurgical. C'est le seul moyen de trancher entre pathologie tumorale secondaire, pathologie maligne primitive et maladie bénigne, en particulier en cas d'anomalie osseuse unique.

Biologie

Les examens biologiques utiles se résument à :

- le dosage de la calcémie et de la calciurie ;
- le dosage de marqueurs tumoraux en l'absence de tout autre élément d'orientation.

Par ailleurs :

- il existe le plus souvent un syndrome inflammatoire avec élévation de la VS et de la CRP ;
- des anomalies des paramètres phosphocalciques sont possibles avec hypercalciurie associée ou non à une hypercalcémie.

► Complications

Complications métaboliques

Voir également « Hypercalcémie » au chapitre 16 « Urgences cancérologiques ».

Complications fracturaires

En règle générale, la survenue d'une fracture pathologique, parfois inaugurale, justifie un traitement orthopédique y compris chirurgical, adapté à l'état général du patient et surtout à son espérance de vie. L'alitement prolongé entraîné par une fracture non stabilisée d'un os porteur (fémur notamment) va rapidement dégrader l'état clinique, empêcher toute prise en charge cancérologique spécifique efficace et raccourcir la survie.

Complications compressives

Voir « Compression médullaire lente » au chapitre 16 « Urgences cancérologiques ».

► Principes de traitement

Comme dans toute situation palliative, il est nécessaire d'évaluer le bénéfice que peut retirer le patient d'une thérapeutique au regard de ses effets indésirables.

De façon générale, la présence d'une symptomatologie clinique franche est un élément majeur de décision dans la mesure où elle permet :

- de faire accepter au patient un traitement actif ;
- d'évaluer l'efficacité du traitement ;
- de moduler la prescription en fonction de l'objectif soignant.

Plus rarement, une thérapeutique peut être retenue en l'absence de symptômes :

- soit parce qu'il est prévisible qu'ils surviendront à court terme ;
- soit parce qu'il s'agit d'un syndrome paucimétastatique d'évolution lente rapprochant l'objectif thérapeutique de la « curabilité ».

► Irradiation osseuse antalgique

Dans le cas des métastases osseuses, les effets recherchés par l'irradiation palliative sont principalement l'antalgie. La décision d'une irradiation osseuse à visée antalgique ne modifie cependant en rien la prise en charge algologique médicamenteuse immédiate, dans la mesure où l'effet bénéfique de l'irradiation est toujours différé.

Irradiations localisées

L'irradiation transcutanée est le moyen généralement le plus efficace pour obtenir une antalgie complète et prolongée.

Le choix des techniques et des faisceaux dépend de la topographie lésionnelle, avec quelques règles générales :

- il est souvent prudent d'irradier un segment anatomique plutôt que la seule zone métastatique radiologique ou scintigraphique pour éviter les ré-irradiations de proximité avec recoupes géométriques importantes ;
- bien que palliative, l'irradiation doit tenir compte des tissus sains inclus dans les volumes de traitement en particulier lors de syndromes métastatiques d'évolution lente ; ainsi, la géométrie et la prescription peuvent parfois se rapprocher de techniques à visée curative quand l'espérance de vie laisse largement la place à la survenue d'effets secondaires tardifs invalidants (moelle épinière, intestin grêle) ;
- de multiples niveaux de dose et fractionnements ont été proposés et comparés avec une efficacité antalgique voisine tant en niveau qu'en durée ; le volume de tissu sain inclus dans les champs peut faire préférer des fractions inférieures ou égales à 3 Gy pour les grands volumes (type 30 Gy en deux semaines et dix séances) et des fractions supérieures à 3 Gy pour les petits volumes (type 20 Gy en une semaine) ;
- les localisations lytiques méritent en règle des doses plus importantes que les lésions condensantes si l'on veut que la période d'antalgie soit prolongée ;
- l'effet antalgique, lié à la cinétique cellulaire tumorale, est le plus souvent constaté en fin d'irradiation avec poursuite de l'amélioration après le terme de l'irradiation ;
- les syndromes métastatiques se résumant à une seule localisation osseuse d'apparition tardive par rapport au traitement de la tumeur primitive méritent un choix technique et posologique plus ambitieux de type 50-60 Gy en quatre à six semaines avec une à deux réductions de la taille des champs.

Irradiations étendues

Les irradiations palliatives étendues peuvent être envisagées lors de l'existence d'ostéoses secondaires diffuses comme le réalisent parfois les cancers prostatiques ou mammaires.

Il est alors possible de proposer une irradiation hémicorporelle, inférieure ou supérieure, de l'ordre de 6 à 9 Gy pour l'hémicorps supérieur, en dose unique. Une telle irradiation amène une sédation rapide, en règle sous 48 heures, dans environ 70 % des cas. Il est possible de renouveler le même traitement sur l'autre hémicorps après trois semaines à un mois d'intervalle pour permettre la récupération hématologique.

Cas particuliers

Os long porteurs • L'irradiation d'une lésion métastatique d'un os long porteur est susceptible d'améliorer la douleur mais est incapable avant longtemps d'assurer la solidité mécanique de l'os. De ce fait, chaque fois qu'un os long porteur (fémur, tibia) est le siège d'une destruction corticale importante, un geste chirurgical de consolidation doit être envisagé en premier lieu pour éviter la survenue d'une fracture pathologique.

S'il n'y a pas de menace fracturaire, l'irradiation peut être réalisée seule en veillant cependant à ce que les zones mécaniquement critiques soient incluses dans les champs d'irradiation.

Vertèbres • L'irradiation antalgique vertébrale doit être précédée d'un examen clinique minutieux à la recherche des signes prodromiques d'une compression médullaire (radiculalgie impulsive, syndrome sensitif d'étage débutant, petits troubles sphinctériens) ; en effet, l'irradiation entraîne initialement un œdème lésionnel qui risque d'aggraver brutalement une compression débutante et nécessiter un geste chirurgical décompressif en urgence ou un traitement cortisoné à haute dose associé à la poursuite de l'irradiation si l'on pense que la radiosensibilité tumorale permet d'espérer une levée rapide de la compression (lymphomes, carcinomes indifférenciés, plasmocytomes).

En l'absence de signes neurologiques autres que la douleur vertébrale, l'irradiation externe constitue le meilleur moyen antalgique et préventif de complications neurologiques éventuelles.

Il est habituel de traiter un segment vertébral anatomique dans son entier (cervical, thoracique ou lombaire) et d'y délivrer des doses de l'ordre de 20 Gy en une semaine et cinq fractions ou 30 Gy en deux semaines et dix fractions.

Irradiation osseuse métabolique

L'utilisation de strontium 89 radioactif a été récemment réintroduite dans la liste des moyens thérapeutiques depuis qu'il est possible de l'administrer par voie générale ; son indication essentielle est représentée par les ostéoses diffuses fixant fortement les analogues calciques radioactifs. Le prix de ces traitements est un des éléments limitants majeurs.

► Traitement de la maladie primitive

Chaque fois que possible et nécessaire, un traitement médical général de la maladie cancéreuse sera envisagé :

- certainement devant un cancer hormonodépendant : adénocarcinome de la prostate (castration chirurgicale ou chimique), du sein (anti-œstrogènes), de la thyroïde avec pour cette dernière la possibilité particulière de réaliser une radiothérapie métabolique spécifique dans le cas de formes différenciées (^{131}I) ;
- éventuellement dans les autres cas, sous forme d'une chimiothérapie, largement fonction du reste de l'extension métastatique et de l'état général du patient.

Enfin, l'administration de biphosphonates par voie parentérale améliore la symptomatologie et semble retarder l'évolution spontanée.

► Formes cliniques étiologiques

Adénocarcinome prostatique

Cancer ostéophile, l'adénocarcinome prostatique est révélé par des métastases osseuses dans un tiers des cas, taux en diminution depuis la diffusion du dosage systématique du PSA.

Volontiers condensantes, les localisations osseuses sont essentiellement axiales, pelviennes et rachidiennes. La scintigraphie osseuse est souvent spectaculaire compte tenu de la très forte réaction ostéoblastique.

Elles constituent une indication d'hormonothérapie suppressive de la sécrétion d'androgènes (castration chimique et anti-androgènes) souvent associée à une irradiation antalgique.

Cancer du sein

Les cancers du sein sont fréquemment responsables d'un syndrome métastatique osseux qui peut parfois résumer pendant longtemps la maladie métastatique notamment dans les formes des patientes âgées souvent hormonosensibles. La proposition sera alors une hormonothérapie par anti-œstrogènes avec irradiation antalgique si nécessaire. Lors de l'échappement, des prescriptions hormonales dites de deuxième ligne seront possibles (aminoglutéthimide, anti-aromatases).

De façon générale, lors du suivi d'un cancer du sein traité, la survenue d'un syndrome métastatique, notamment osseux, doit faire poser systématiquement la question de l'indication d'une hormonothérapie. Celle-ci ne constitue une indication recevable que si la tumeur primitive présentait une expression significative des récepteurs hormonaux cellulaires aux œstrogènes et à la progestérone.

Dans d'autre cas, le syndrome osseux s'intègre dans une maladie métastatique polyviscérale ou les localisations hépatiques, pleuropulmonaires et cérébrales font l'essentiel du pronostic et constituent alors une indication de chimiothérapie. Les anthracyclines sont particulièrement efficaces sur les localisations osseuses.

Cancer bronchopulmonaire

Pouvant être révélatrices, les localisations osseuses des cancers bronchopulmonaires concernent essentiellement les vertèbres, le squelette cervico-scapulaire, le bassin.

Elles sont le plus souvent lytiques ou mixtes, justifiant d'une irradiation antalgique et éventuellement d'une chimiothérapie.

Dans les formes épidermoïdes, une hypercalcémie de lyse osseuse peut aggraver une hypercalcémie paranéoplasique.

Cancer du rein

Les cancers du rein sont également ostéophiles et peuvent donner de volumineuses métastases osseuses lytiques, très vascularisées parfois même pulsatiles, rendant alors dangereux tout geste biopsique local.

Le siège peut être crânien, vertébral, sternal.

L'irradiation nécessite en règle des doses élevées.

Dans les formes d'évolution lente, unimétastiques, une résection chirurgicale de la localisation osseuse doit être envisagée.

Cancer de la thyroïde

Les métastases des cancers thyroïdiens sont surtout lytiques, parfois très volumineuses prédominant sur l'axe pelvis rachidien. Si le tissu métastatique est resté différencié, la fixation d'iode permettra un traitement par ^{131}I , rarement suffisant pour les localisations volumineuses.

Les formes d'évolution lente font poser la question d'une chirurgie d'exérèse dans les situations uni- ou paucimétastatiques.

Points clés

Tumeurs osseuses primitives

- Les tumeurs osseuses primitives bénignes sont des maladies fréquentes parfois asymptomatiques dont le diagnostic repose essentiellement sur la clinique et l'analyse radiologique.
- La crainte d'une tumeur maligne et l'existence de situations de doute font compléter l'exploration par une TDM et/ou une IRM. Si le doute persiste seule une biopsie chirurgicale permettra le diagnostic définitif.
- Les tumeurs osseuses primitives malignes sont des affections tumorales touchant essentiellement l'enfant, l'adolescent et le jeune adulte.
- La tumeur d'Ewing est une tumeur maligne à cellules rondes liée à une anomalie génétique habituellement t (11 ; 22). Le traitement est d'abord chimiothérapique suivi d'une chirurgie permettant le plus souvent la conservation du membre avec parfois procédé complexe de réparation. Le pronostic dépend de façon essentielle de la qualité de la réponse tumorale à la chimiothérapie jugée sur la pièce de résection osseuse. Environ deux tiers des patients sont aujourd'hui guéris.
- L'ostéosarcome est une maladie tumorale maligne primitive très agressive à fort potentiel métastatique essentiellement pulmonaire. Le pronostic a été transformé par la chimiothérapie réalisée en première intention avant la chirurgie d'exérèse. La guérison est aujourd'hui obtenue dans 80 % des cas.

Métastases osseuses

- Les métastases osseuses constituent une évolution très fréquente des affections malignes.
- Certains cancers sont plus particulièrement ostéophiles (cancers du sein, de la prostate, du rein).
- Les métastases osseuses sont les tumeurs osseuses de loin les plus fréquentes chez l'adulte et siègent préférentiellement sur le squelette axial (vertèbres, bassin).
- La symptomatologie est essentiellement douloureuse mais peut être plus spectaculaire : compression radiculaire et/ou médullaire, fracture spontanée révélatrice, hypercalcémie.
- La scintigraphie osseuse « corps entier » aux diphosphonates marqués au technétium 99 m constitue l'examen le plus performant pour la recherche de métastases osseuses notamment lors du suivi d'un patient antérieurement traité pour un cancer.
- L'exploration radiologique complémentaire (clichés standards, TDM) est orientée par les anomalies scintigraphiques qui peuvent parfois être absentes (ostéolyse pure).
- Le traitement est d'abord celui de la douleur (antalgie médicamenteuse, irradiation antalgique) parfois celui de la fracture ou de sa menace (os longs porteurs). Si elles existent, les complications métaboliques sont traitées dans le même temps.

❗ Points clés (suite)

- L'existence d'une compression médullaire par métastases vertébrales est une urgence décompressive.
- Le traitement spécifique de la néoplasie primitive dépend de sa nature, en sachant que la possibilité d'une hormonothérapie (sein, prostate) constitue une possibilité thérapeutique palliative précieuse.

- ▶ MALADIE DE HODGKIN OU LYMPHOME HODGKINIEN
- ▶ LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

Les lymphomes malins représentent un groupe hétérogène de pathologies tumorales dont le cadre nosologique n'a cessé d'évoluer au fil du temps et en particulier récemment avec l'introduction des techniques de biologie moléculaire dans les procédures de diagnostic et de classifications. L'approche médicale des lymphomes malins ne peut être que pluridisciplinaire et constitue un modèle stratégique qui a souvent été extrapolé à d'autres maladies néoplasiques.

▶ MALADIE DE HODGKIN OU LYMPHOME HODGKINIEN

▶ **Définition**

La maladie de Hodgkin est une prolifération maligne ganglionnaire caractérisée par la présence d'une cellule particulière, la cellule de Sternberg dont l'origine est incertaine, mais qui dans certains cas a pu être démontrée comme étant lymphocytaire B.

▶ **Épidémiologie**

La maladie de Hodgkin (MdH) représente 40 % des lymphomes malins avec une distribution bimodale :

- premier pic de fréquence, à l'âge de l'adolescence et jusqu'à 20 ans ;
- deuxième pic chez l'adulte de plus de 50 ans.

Il a été décrit une surincidence dans certains groupes (communautés, collègues, etc.) sans qu'une quelconque transmissibilité ait pu être mise en évidence.

Les patients porteurs d'ataxie télangiectasique ont un risque élevé de MdH. De même, une augmentation d'incidence est retrouvée chez les patients présentant des titres élevés d'anticorps contre le virus d'Epstein-Barr (EBV), ce qui est à rapprocher de la mise en évidence récente par techniques d'hybridation d'une prolifération clonale de cellules infectées par l'EBV chez certains patients porteurs de MdH d'une part et d'autre part de la présence de fragments génomiques de l'EBV dans les cellules de Sternberg.

► **Diagnostic**

► **Circonstances du diagnostic**

Le signe clinique inaugural le plus fréquent est résumé par l'apparition d'une adénopathie indolore, le plus souvent unique et périphérique.

Les premières adénopathies constatées sont en général sus-diaphragmatiques, cervicales basses dans 60 à 80 % des cas. Les présentations initiales axillaires sont moins fréquentes.

Si le premier symptôme est sous-diaphragmatique, il est en règle générale inguinal. Les premières adénopathies peuvent être plus rarement profondes : médiastinales révélées par des signes de compression telles que la toux, un syndrome cave, une dyspnée.

Dans un tiers des cas, un syndrome général est associé : fièvre, sueurs profuses, prurit cutané, amaigrissement récent.

► **Arguments du diagnostic**

Biopsie ganglionnaire

Elle est indispensable pour assurer le diagnostic, même si une cytologie préalable a pu l'évoquer fortement. La biopsie doit être chirurgicale et emporter l'ensemble de l'adénopathie choisie, le plus souvent au niveau du cou.

La cellule de Sternberg est classiquement indispensable au diagnostic de MdH en sachant qu'elle peut être très rare dans certaines formes à prédominance lymphoïde et que la prise d'hydantoïnes peut donner des aspects histologiques similaires, qui disparaissent cependant à l'arrêt des médicaments en cause. La cellule de Sternberg est une grande cellule basophile, polynucléée et présentant un halo périnucléaire. Cette cellule est en général CD30⁺, CD15⁺.

Classification histopathologique

Forme à prédominance lymphocytaire • Elle ne concerne que moins de 5 % des cas, où il existe une abondante prolifération de lymphocytes et/ou d'histiocytes d'apparence bénigne, rendant rares les cellules de Sternberg. Cette forme, qui jusque-là était considérée comme maladie de Hodgkin, est en fait considérée comme un lymphome B et non plus une maladie de Hodgkin, et est appelée paragranulome de Poppema.

Forme scléronodulaire • Elle représente près de 80 % des cas, où la prolifération cellulaire est parcourue par des anneaux de collagène. Les cellules de Sternberg sont volumineuses.

Forme à cellularité mixte • Constitue 15 à 20 % des cas où cohabitent une grande diversité de types cellulaires (plasmocytes, leucocytes neutrophiles ou éosinophiles, etc.) et quelques cellules de Sternberg.

Forme en déplétion lymphocytaire • Rare, elle représente environ 4 % des cas. Elle est constituée de cellules de Sternberg et variantes des cellules de Sternberg, de quelques lymphocytes. Ce sous-type est à distinguer des lymphomes non hodgkinien anaplasiques avec lesquels ils ont été confondus. Ce sous-type atteint en général les patients plus âgés et est réputé comme étant la forme la plus agressive.

► **Bilan d'extension**

Clinique

Un examen clinique précis répertorie toutes les aires ganglionnaires superficielles atteintes (site, taille, nombre, etc.) et évalue la taille du foie et de la rate.

L'examen clinique évalue également des signes cliniques d'évolutivité tels que :

- la fièvre prolongée à plus de 38 °C inexpliquée ;
- des sueurs nocturnes ;
- un amaigrissement de plus de 10 % du poids corporel au cours des six derniers mois.

Radiologique

Des clichés du thorax de face et profil complétés d'une tomодensitométrie thoracique : mesure du diamètre médiastinal, recherche d'adénopathies inférieures à 2 cm, étude du parenchyme et de la paroi thoracique dans les formes médiastinales volumineuses, recherche d'un épanchement pleural et/ou péri-cardique.

Une tomодensitométrie abdominale recherchant des adénopathies rétropéritonéales et/ou mésentériques. Cependant, seule l'augmentation de volume peut être mise en évidence sans préjuger de l'envahissement tumoral. Le même examen explore la structure hépatique et splénique.

La lymphographie n'est plus effectuée. L'utilisation de la tomographie à émission de positrons (TEP) au 18-FDG est en cours d'évaluation.

Biopsie médullaire

Elle est systématique, évalue la richesse médullaire et recherche une infiltration tumorale.

Évaluation hématologique

L'étude sanguine périphérique recherche des anomalies d'accompagnement comme :

- une leucocytose avec souvent anémie normochrome ;
- une anémie hémolytique Coombs négative, rare ;
- un syndrome inflammatoire (augmentation de la VS, de la CRP) ;
- un taux élevé de phosphatases alcalines leucocytaires ;
- des anomalies du profil protéique immuno-électrophorétique.

Il est à noter que la laparotomie n'a pratiquement plus d'indication dans la maladie de Hodgkin.

Après avoir réalisé ce bilan d'extension, la classification de la maladie peut alors être effectuée et guidera le choix de la thérapeutique. Elle repose sur l'extension anatomique de la maladie, l'existence ou non d'un syndrome inflammatoire, et l'absence ou la présence de signes d'évolutivité.

► Classification selon l'extension

Depuis le début des années soixante-dix, une classification anatomique consensuelle est en vigueur (Ann Arbor, 1971).

L'adjonction au stade de :

- la lettre A, signifie qu'il n'y a pas de signes généraux associés ;
- la lettre B, signifie la présence d'un des trois signes d'évolutivité clinique sus-cités.

Il existe quatre stades :

- stade I : maladie confinée à une seule région ganglionnaire (éventuellement plusieurs adénopathies) ou à un seul organe ou site extralymphatique (IE) ;

- stade II : maladie étendue à deux ou plus régions ganglionnaires ou extension localisée à un seul organe ou site extralymphatique (IIE) ;
- stade III : maladie étendue aux deux côtés du diaphragme pouvant s'accompagner d'une localisation dans un organe extralymphatique (IIIE), ou d'une localisation splénique (IIIS), ou des deux (IIISE) ;
- stade IV : maladie étendue de façon diffuse à un ou plusieurs organes extralymphatiques (foie, os, poumon, système nerveux central, peau) avec ou sans envahissement ganglionnaire.

■ **Principes de traitement**

Le traitement de la MdH est éminemment pluridisciplinaire, faisant appel à plusieurs moyens thérapeutiques dont les places respectives ont varié au cours du temps en fonction des résultats obtenus, des évolutions nosologiques et de la meilleure connaissance des effets secondaires indésirables.

Ainsi, les premiers traitements de la maladie de Hodgkin ont fait appel à la radiothérapie en raison de la grande radiosensibilité de cette maladie, puis avec le développement des chimiothérapies, le traitement de référence a longtemps été la polychimiothérapie de type MOPP, combinée à la radiothérapie.

En raison de la démonstration du haut risque leucémogène de cette association, la pratique de la laparotomie exploratrice associée à la splénectomie a été réalisée pour confirmer ou non l'indication chimiothérapique. A présent abandonnée, elle a été remplacée par l'utilisation de nouvelles polychimiothérapies peu leucémogènes (ABVD).

La tendance actuelle est donc à la « désescalade » thérapeutique pour les formes localisées, et au contraire à l'accroissement de l'agressivité thérapeutique pour les formes de mauvais pronostic.

■ **Chirurgie**

La chirurgie participe à la démarche diagnostique lors de la biopsie ganglionnaire initiale.

■ **Radiothérapie**

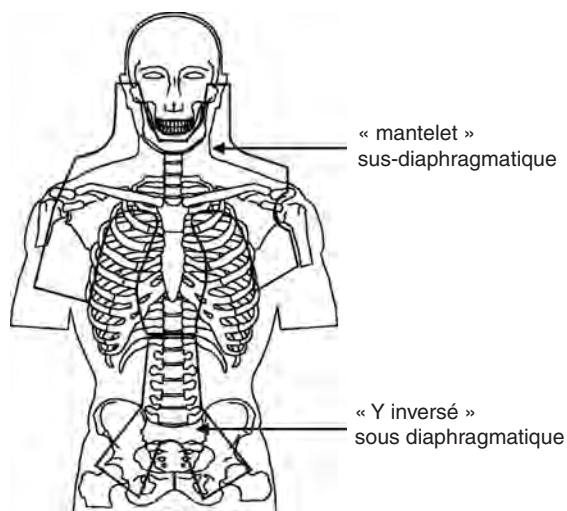
Modalités

La MdH fait partie des maladies connues les plus radiosensibles, la technique d'irradiation actuellement utilisée ayant été définie par H. Kaplan dans les années soixante. La radiosensibilité importante de la MdH autorise des volumes étendus de traitement sans risque majeur de complications graves : il a ainsi été défini une technique d'irradiation régionale sus- et/sous-diaphragmatique (« radiothérapie segmentaire », fig. 13.1) capable de concerner la totalité des aires ganglionnaires proximales susceptibles d'être envahies.

Cette irradiation est aujourd'hui effectuée avec les photons délivrés par les accélérateurs linéaires jusqu'à des niveaux de dose allant de 30 à 40 Gy en quinze à vingt séances quotidiennes de 2 Gy.

La dose totale nominale a longtemps été de 40 Gy en quatre semaines et vingt séances, mais les données les plus récentes montrent que la dose optimale, nécessaire et suffisante, se situe vers 35 Gy avec éventuellement des surimpressions de l'ordre de 5 Gy au niveau des sites initialement macroscopiquement envahis.

► **Fig. 13.1.** Schéma d'irradiation ganglionnaire segmentaire pour maladie de Hodgkin. ►



Effets secondaires

Bien que délivré à des doses relativement faibles, ce traitement comporte un certain nombre de risques d'effets secondaires aigus et subaigus indésirables :

- hypoplasie médullaire dans les volumes traités, en particulier après chimiothérapie ;
- pneumopathie radique, le plus souvent asymptomatique, prédominant au niveau des sommets pulmonaires ;
- péricardite, symptomatique dans 5 % des cas ;
- hypothyroïdie clinique rare (10 %), biologique plus fréquente (30 à 50 %), devant être compensée dans tous les cas ;
- azoospermie transitoire dans les irradiations sous-diaphragmatiques, malgré une protection adaptée, réversible en 1 à 5 ans.

À plus long terme, il existe un risque de complications tardives graves comme l'insuffisance coronaire après irradiation médiastinale (1 à 2 %), ou surtout l'apparition de seconds cancers, essentiellement après traitement radiochimiothérapique, atteignant alors à 15 ans un taux cinq fois plus élevé que dans la population normale.

Chimiothérapie

Depuis les années quarante, il est acquis que les moutardes azotées sont efficaces contre la MdH, efficacité confirmée lors de la naissance des polychimiothérapies qui les ont conservées.

L'association médicamenteuse de référence, établie à la fin des années soixante, a été longtemps le protocole MOPP (moutarde azotée, vincristine, procarbazine et prednisonne), de rythme mensuel. Donné pour six mois ou plus, ce traitement a permis l'obtention d'une réponse complète chez plus de 80 % des patients atteints de stades III et IV.

Cependant les effets secondaires du MOPP, aigus (nausées, polynévrite, toxicité médullaire) et chroniques (stérilité, seconds cancers), ont conduit à développer

d'autres associations médicamenteuses aussi efficaces mais moins toxiques, en particulier en termes de seconds cancers, comme l'ABVD (adriamycine, bléomycine, *Velbé* et *Déticène*).

► **Indications thérapeutiques en fonction du stade et facteurs pronostiques**

► **Facteurs pronostiques**

Stade d'extension de la maladie

Il reste le facteur pronostique le plus important, mais, à stade égal, certains éléments influencent le résultat final.

Volume tumoral

La présence d'un envahissement ganglionnaire médiastinal volumineux (*bulky*) est définie comme un volume dont le diamètre radiologique transversal dépasse le tiers de celui du thorax (cliché de face, mesure au niveau de D4). Parmi les stades IV, le pronostic global dépend en grande partie du nombre de viscères concernés. L'atteinte de plus de trois aires ganglionnaires, et l'envahissement médullaire sont également des facteurs de mauvais pronostic.

Symptomatologie B

Globalement la présence d'un syndrome général franc dégrade les résultats thérapeutiques.

Âge et sexe

Les patients âgés porteurs de stade III ou IV ont un moins bon pronostic que les patients plus jeunes porteurs de stades équivalents.

Le sexe masculin est un facteur de pronostic péjoratif.

Biologie

L'augmentation de la VS, l'anémie, l'hypo-albuminémie, sont des facteurs péjoratifs.

► **Indications thérapeutiques**

Stades I et II

Pour les formes localisées I et II de pronostic favorable, le traitement repose sur l'association de la chimiothérapie pour trois ou quatre cycles à l'irradiation de l'ordre de 36 Gy des territoires initialement envahis.

Stades III et IV

Pour les stades IIIA, sans facteurs défavorables, le traitement consiste en une association de quatre à six cycles de chimiothérapie à la radiothérapie.

Le traitement des stades IIIB et IV consiste en la réalisation de six (IIIB) à huit cycles (IV) de chimiothérapie, la plupart du temps utilisant une alternance des protocoles MOPP et ABVD, ou des protocoles hybrides entre les deux schémas de référence. La radiothérapie est à discuter au cas par cas, en particulier pour les masses *bulky* résiduelles.

La surveillance se fait par l'examen clinique, la radiographie pulmonaire, la tomodensitométrie, ainsi que la scintigraphie au gallium qui est utile lorsqu'il existe une masse résiduelle afin de faire la part entre une maladie résiduelle ou de la fibrose.

■ **Rechutes**

La plupart des rechutes surviennent dans les cinq ans post-thérapeutiques, mais les échecs très tardifs ne sont pas exceptionnels.

Les rechutes peuvent survenir en dehors d'un territoire irradié dans les formes localisées et, dans ce cas, un traitement par polychimiothérapie puis radiothérapie permet de grandes chances de guérison.

Les rechutes en territoires irradiés dans les formes localisées et les rechutes des formes de stade plus élevé comme les stades IIIB et IV sont de moins bon pronostic et nécessitent des chimiothérapies de deuxième ligne.

■ **Résultats**

Compte tenu du bon pronostic global de la MdH, l'expression des résultats doit être très précise et comporter chaque fois la survie globale, la survie sans maladie évolutive, les procédures d'évaluation initiale, le type et la technique de traitement, la description et la fréquence des effets secondaires indésirables, aigus et tardifs. Les principales complications sont la sténose coronarienne, le cancer du sein pour les irradiations en mantelet, la stérilité chez l'homme et la femme en raison soit de la polychimiothérapie, soit de l'irradiation sous-diaphragmatique.

Les taux de survie à 10 ans sans maladie évolutive sont de l'ordre de :

- stades IA, IIA : 80 à 90 % ;
- stades IB, IIB : 65 à 85 % ;
- stades IIIA : 65 à 85 % ;
- stades IIIB, IV : 40 à 60 %.

❗ **Points clés**

- La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne pour laquelle les résultats sont meilleurs que pour les autres lymphomes malins.
- Cependant, ils restent encore insuffisants en raison de deux écueils qui sont les effets secondaires tardifs du traitement et les échecs thérapeutiques.
- Cette pathologie doit être traitée au sein de centres spécialisés dans le cadre de protocoles thérapeutique contrôlés.

LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS

É. MOYAL

Définition

Les lymphomes malins non hodgkiniens constituent un groupe de maladies biologiquement complexes dont les caractères nosologiques ont considérablement évolué avec le développement des techniques de biologie moléculaire, d'immunohistochimie et de cytogénétique, appliquées à l'anatomie pathologique. Ces techniques permettent en effet une classification de plus en plus précise de ces affections.

Ces lymphomes sont en général d'origine extramédullaire et dépourvus de cellules de Sternberg.

Épidémiologie, étiologie

Les LMNH s'observent à tout âge et tendent à augmenter en fréquence. Les formes de l'enfant sont toujours agressives, à grandes cellules ou lymphoblastiques.

L'étiologie des LMNH est le plus souvent inconnue, mais de nombreux facteurs peuvent jouer un rôle :

- les déficits immunitaires génétiques ou acquis ;
- des infections virales ont été retrouvées dans certaines de ces pathologies : virus d'Epstein-Barr, virus T-lymphocytaire humain (HTLV-1), virus VIH ;
- des anomalies chromosomiques comme celle retrouvée dans les lymphomes de Burkitt : une translocation constante de l'oncogène *c-MYC* a été mise en évidence dans le gène des immunoglobulines.

Anatomopathologie et classification

Le diagnostic de LMNH nécessite :

- une biopsie chirurgicale d'un élément ganglionnaire représentatif ou d'un organe atteint, avec immunophénotypage et études enzymatiques et cytogénétiques ;
- dans certains cas, le diagnostic est obtenu au moyen d'une biopsie ostéomédullaire.

La description la plus récente des LMNH menant à leur classification se fait selon des critères anatomopathologique (classification REAL, 1994) et repose sur :

- leur structure nodulaire ou folliculaire ;
- la morphologie cellulaire ;
- l'étude du phénotype B ou T complétée par l'étude d'autres phénotypes ;
- l'existence d'une translocation chromosomique.

Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans 85 % des LMNH.

Ainsi, certaines anomalies spécifiques sont fortement corrélées à l'histologie, au phénotype immunologique et au pronostic. Les marqueurs de surface aident également au diagnostic. Les lymphomes B sont caractérisés par les marqueurs CD22, CD19 et CD20, alors que les marqueurs pan-T sont CD3, CD2, CD7. D'autres marqueurs de surface sont plus spécifiques de tel ou tel LMNH. Le tableau 13.1 montre les phénotypes et caractéristiques des principaux lymphomes.

Les trois lymphomes les plus fréquents sont :

- les lymphomes agressifs à grandes cellules (40 % des LMNH) ;
- les lymphomes indolents folliculaires ;
- le lymphome de Burkitt.

Tableau 13.I. Classification anatomopathologique des lymphomes malins (REAL classification)

Principales formes de lymphome B	<i>Hémopathies lymphoïdes à précurseurs B</i> Lymphome lymphoblastique B
	<i>Hémopathies lymphoïdes matures B</i> Lymphome lymphocytaire Lymphome lymphoplasmocytaire Lymphome B de la zone marginale Extraganglionnaire de type MALT Ganglionnaire, parfois monocytoïde Lymphomes folliculaires Lymphomes à cellules du manteau Lymphomes diffus à grandes cellules Variantes : Centroblastique Immunoblastique Riche en cellules T Type granulomateuse lymphomatoïde Anaplasique Plasmoblastique Lymphome de Burkitt
Principales formes de lymphomes T	<i>Hémopathies lymphoïdes à précurseurs T</i> Lymphome lymphoblastique T
	<i>Hémopathies lymphoïdes matures T</i> Lymphome prolymphocytaire T Lymphome à cellules à grains Lymphome à cellules NK Lymphome T de l'adulte (HTLV1 ⁺) Mycosis fongoïde/Syndrome de Sézary Lymphome extranodal T/NK Lymphome T avec entéropathie Lymphome T γ - δ Lymphome T sous-cutané de type panniculite Lymphome anaplasique à grandes cellules Lymphomes T périphériques Lymphomes T angio-immunoblastiques

Diagnostic

Il s'agit le plus souvent d'apparition d'adénopathies ou d'une découverte d'une splénomégalie ou d'une localisation viscérale. Les symptômes généraux (sueurs nocturnes, fièvre, perte pondérale) très souvent rencontrés dans la MdH ne sont présents que dans 15 à 20 % des cas dans les LMNH.

Les signes cliniques des LMNH sont peu différents de ceux de la MdH à ceci près que :

- l'extension par contiguïté n'est pas la règle ;
- l'extension médullaire osseuse et viscérale (tube digestif, anneau de Waldeyer, peau, os) est précoce et fréquente ;
- chez l'enfant, un syndrome de masse abdominale est le signe le plus fréquent ;

- la transformation leucémique survient dans 10 à 20 % des cas ;
- l'existence d'une anémie auto-immune avec Coombs positif n'est pas exceptionnelle.

■ **Bilan d'extension**

Il comprend :

- examen clinique ; il doit être complet avec notamment un examen ORL ;
- biopsie ostéomédullaire ;
- ponction lombaire ;
- colonoscopie, uniquement en cas de lymphome du manteau ou fibroscopie gastrique en cas de signes d'appel ;
- examens radiologiques :
 - échographie et scanner abdominaux pour préciser la taille des masses tumorales ;
 - radiographie du thorax et scanner thoracique ;
 - scanner cérébral ou IRM en cas de signes d'appel ;
- examens biologiques :
 - numération-formule sanguine-plaquettes ;
 - bilan électrolytique sanguin, fonction rénale ;
 - VS, fibrinémie ;
 - LDH ;
 - électrophorèse du sérum à la recherche d'une hypo- γ -globulinémie, immunoglobuline monoclonale ;
 - recherche d'anticorps anti-érythrocytaires (test de Coombs).

■ **Évolution et pronostic**

Plusieurs facteurs pronostiques sont à prendre en compte :

- la classification REAL et donc l'aspect anatomopathologique ;
- l'âge : à stade égal, le pronostic sera moins bon pour des patients plus âgés ;
- le sexe : les patients de sexe masculin semblent avoir un moins bon pronostic ;
- l'indice de performance OMS : OMS 0 ou 1 *versus* 3 ou 4 ;
- les symptômes B : la présence de signes généraux — fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids — est associée à un moins bon pronostic ;
- le stade Ann Arbor : les stades Ann Arbor élevés III ou IV *versus* I ou II sont d'un pronostic plus péjoratif ;
- la présence de masse *bulky* : la présence d'une masse de plus de 5 à 10 cm est un facteur de mauvais pronostic ;
- le nombre de sites extraganglionnaires : le nombre de sites envahis est un facteur indépendant de mauvais pronostic quant à la survie globale et la survie sans récurrence ;
- des facteurs biochimiques : l'élévation des LDH témoin de la masse tumorale est un facteur de mauvais pronostic ;
- l'indice de prolifération : une activité de prolifération tumorale importante mesurée entre autre par l'antigène Ki-67, l'index mitotique ou le pourcentage de cellules en phase S (cytométrie en flux), est également un facteur de mauvais pronostic.

Un index de pronostic international a été défini prenant en compte cinq facteurs de risques (âge, LDH, indice de performance, stade Ann Arbor et nombre de sites extraganglionnaires envahis) et permet de classer selon un score les patients en

trois groupes à risque faible, intermédiaire et haut. Les taux de survie à 5 ans des patients appartenant à ces différents groupes sont significativement différents. On distingue en fonction du pronostic trois grandes catégories de LMNH :

- les lymphomes de haut grade ou malignité très élevée ;
- les lymphomes de grade intermédiaire ou agressifs ;
- les lymphomes de bas grade ou d'évolution lente.

■ ***Lymphomes de haut grade***

■ **Lymphome de Burkitt (BL)**

Ce lymphome a été décrit initialement en Afrique au stade endémique et y est associé au virus EBV, mais il est retrouvé dans tous les pays sous forme sporadique et est un lymphome très rapidement évolutif. Il est favorisé par l'infection par le VIH. Le BL se développe plus particulièrement chez l'enfant (40 % de tous les lymphomes de l'enfant), mais représente 5 % des cas de l'adulte. Le BL se présente souvent sous forme d'une tumeur abdominale touchant le cæcum et le mésentère, mais peut apparaître au niveau d'un ganglion périphérique. Il est caractérisé par l'existence d'une translocation du gène *c-MYC* du chromosome 8 vers la région des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14 (t (8 ; 14)), ou vers la région des chaînes légères sur le chromosome 2 (t (2 ; 8)), ou le chromosome 22 (t (8 ; 22)), ainsi que de sa surexpression.

■ **Lymphomes lymphoblastiques**

Ils sont à rapprocher des leucémies aiguës lymphoblastiques et sont de phénotype T (CD7⁺, CD3⁺). La forme leucémique est fréquente chez les enfants. Une forme ganglionnaire se voit chez l'adolescent et l'adulte jeune. Ces lymphomes représentent 40 % de l'ensemble des lymphomes de l'enfant, mais moins de 5 % des lymphomes de l'adulte. Le tableau le plus fréquent est celui d'une tumeur médiastinale augmentant très rapidement de volume.

■ ***Lymphomes agressifs ou de grade intermédiaire***

■ **Lymphomes B diffus à grandes cellules**

Ils sont dans la plupart des cas de présentations ganglionnaires, mais aussi extraganglionnaires augmentant rapidement de volume. Les localisations médiastinales et abdominales se présentent fréquemment sous la forme de grosses masses tumorales. Ces lymphomes peuvent être guéris par la chimiothérapie.

■ **Lymphomes T et NK**

Ils sont beaucoup plus rares (15 % des LMNH). Les malades se présentent en général avec une maladie disséminée, avec présence de ganglions, de localisations cutanées, hépatique et splénique, et dans d'autres territoires extraganglionnaires.

■ ***Lymphomes de bas grade ou d'évolution lente***

Ces lymphomes sont de progression lente mais, contrairement aux lymphomes B à grandes cellules, ne sont pas curables par la chimiothérapie.

► Lymphomes folliculaires

Ils représentent entre 20 à 30 % des LMNH. Cliniquement, il existe une atteinte des territoires ganglionnaires superficiels et profonds, associée à un envahissement médullaire dans deux tiers des cas. Dans 90 % des cas, il existe une translocation t (14q32 ; 18q21), transférant le gène anti-apoptose *BCL-2* du chromosome 18 vers le chromosome 14, créant ainsi une interférence avec la sénescence normale et la mort du centre germinatif normal. Il est à noter que ce type de lymphome peut se transformer en un lymphome de grade intermédiaire à grandes cellules. La surexpression de p53 pourrait jouer un rôle dans cette transformation.

► Lymphomes lymphocytiques

Ils sont des lymphomes à évolution longue comparable à celle des LLC.

► Autres formes de lymphomes

► Lymphomes du manteau

Ils surviennent chez l'adulte et présentent sous une forme disséminée dès le diagnostic avec notamment envahissement splénique, de la moelle osseuse et du tractus digestif. Des cellules lymphomateuses circulantes sont souvent retrouvées. Est associé un phénotype caractéristique (CD5⁺, CD10^{-/+}, CD23⁻) ainsi qu'une translocation t (11q13 ; 14q32) conduisant à une surexpression de *BCL-1* (cycline D1) impliqué dans la progression de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, qui est retrouvée dans plus de 90 % des cas. Ce lymphome est de mauvais pronostic avec un taux de survie à 5 ans de 25 %.

► Lymphomes MALT

Ces lymphomes sont typiquement des lymphome B de bas grade. Ils présentent une infiltration lymphoépithéliale de l'épithélium glandulaire de la muqueuse digestive ou pulmonaire. Ces maladies sont souvent associées à une trisomie 3 et, dans certains cas, à une translocation t (11 ; 18). Dans le cas des lymphomes MALT gastriques, une association avec une infection à *Helicobacter pylori* peut être retrouvée et le traitement par antibiotique (amoxicilline, métronidazole) peut entraîner une régression. Comme les lymphomes de type MALT sont souvent localisés, ces patients sont traités par exérèse chirurgicale ou par radiothérapie locale en fonction de la localisation. Une chimiothérapie utilisant le chlorambucil est aussi utilisée, en particulier en cas de dissémination de la maladie.

► Lymphomes cérébraux primitifs

La fréquence de ces lymphomes est en augmentation en raison de la survenue de cette pathologie chez les sujets immunodéprimés, mais aussi pour une raison encore inexpliquée. Ils se manifestent comme d'autres tumeurs du SNC par des signes généraux neurologiques. L'imagerie par IRM ou scanner oriente le diagnostic qui est fait sur le résultat de la biopsie stéréotaxique. Le traitement de ces lymphomes B à grandes cellules consiste en général en une association d'une chimiothérapie à base de méthotrexate et de radiothérapie.

► Mycosis fungoïdes

Ce lymphome est une hémato dermatose qui se présente dans sa première phase par l'apparition de plaques érythémateuses et prurigineuses qui peuvent être

confondues avec des dermatoses telles que l'eczéma ou le psoriasis. Après cette longue phase qui peut durer des années, des tumeurs cutanées apparaissent ainsi que des plaques cutanées typiques du mycosis fungoïdes. Ces plaques ou tumeurs sont histologiquement constituées d'un infiltrat polymorphe comprenant des cellules de Sézary.

Syndrome de Sézary

Ce syndrome est défini par une érythrodermie diffuse et prurigineuse, parfois associée à des adénopathies. Sur le plan histologique, des cellules mononuclées présentant un noyau cérébriforme (cellules de Sézary) — qui sont en fait des lymphocytes T matures — sont retrouvées au niveau cutané et parfois dans le sang. Ces cellules peuvent être aussi retrouvées dans la rate, les poumons, le foie et la moelle osseuse. Le diagnostic se fait sur *punch*-biopsies cutanées, biopsie ganglionnaire ou biopsie médullaire.

Les malades porteurs de ces maladies lymphomateuses cutanées (mycosis, Sézary) ont une survie assez longue bien que les thérapeutiques permettent rarement l'obtention d'une rémission complète. Le traitement de ces maladies est difficile et fait appel en général à la photothérapie avec psoralène et exposition aux ultraviolets A (PUVA), à l'application cutanée de moutarde à l'azote, au « bain d'électrons » qui consiste en une irradiation de toute la peau par des faisceaux d'électrons, ou à la chimiothérapie systémique (chlorambucil, interféron α ou rétinoïde).

■ Principes de traitement

Compte tenu de la complexité de présentation clinique et histopathologique des LMNH, la décision thérapeutique ne peut être que le fruit d'une démarche pluridisciplinaire initiale. Schématiquement, la place de la radiothérapie a progressivement diminué au cours des dernières décennies au fur et à mesure que des associations chimiothérapiques nouvelles démontraient une efficacité de plus en plus évidente dans ces maladies souvent diffuses et très évolutives.

■ Radiothérapie

Elle peut concerner les aires ganglionnaires, allant de l'irradiation symptomatique décompressive à l'irradiation ganglionnaire segmentaire voisine de celle de la maladie de Hodgkin. Dans certains cas, l'irradiation peut concerner l'ensemble des sites ganglionnaires (*Total Nodal Irradiation*, TNI) voire l'ensemble de l'organisme (*Total Body Irradiation*, TBI) et est alors suivie d'une greffe de moelle osseuse. L'irradiation peut également inclure des sites viscéraux comme par exemple l'anneau de Waldeyer dans les topographies cervicales exclusives.

La dose nécessaire est de l'ordre de 35 à 40 Gy pour les formes de faible grade ou lymphocytiques, mais doit atteindre 45 à 50 Gy quand il existe un contingent à grandes cellules.

La radiothérapie est en particulier utilisée dans les formes localisées (20 %) des lymphomes folliculaires, permettant une rémission complète dans plus de 95 % des cas et une survie sans rechute pour 50 % d'entre eux.

■ Chimiothérapie

La chimiothérapie est le moyen thérapeutique essentiel des LMNH dans la mesure où une faible minorité de patients présentent effectivement une maladie localisée, en particulier ceux porteurs d'une maladie de faible grade qui s'avère être de stade IV dans plus de 80 % des cas. Paradoxalement, les formes de haut grade sont souvent moins étendues mais leur agressivité en fait égale-

ment une indication chimiothérapique dominante. Enfin, l'existence de signes généraux, le volume lésionnel important, le nombre élevé de sites atteints sont tous des arguments en faveur de la prescription chimiothérapique.

Pour les patients ayant un lymphome folliculaire disséminé, le traitement est proposé en cas de facteurs de mauvais pronostic et, dans le cas contraire, l'abstention peut être discutée. Un traitement n'est alors proposé qu'en cas de maladie progressive. Longtemps traités par des thérapeutiques peu agressives comme le chlorambucil, il est actuellement proposé des chimiothérapies plus agressives comme le CHOP et l'interféron ou la fludarabine, permettant d'obtenir des rémissions complètes.

En ce qui concerne les lymphomes agressifs, le traitement repose dans presque tous les cas sur une polychimiothérapie, l'association de référence étant le CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone. Pour les sujets de plus de 65 ans, une chimiothérapie de type CHOP dont la posologie est adaptée selon la tolérance hématologique est réalisée dans le but d'obtenir une rémission complète dès le primotraitement. Pour des sujets plus jeunes présentant une forme localisée, le traitement consiste alors en trois cycles de CHOP suivis d'une irradiation localisée. Pour les formes disséminées, huit cycles de CHOP sont administrés permettant un taux de 60 % de réponse complète. Dans le cas de résistance au traitement ou de récurrence, on propose chez les patients jeunes une autre chimiothérapie à base de sels de platine et d'aracytine, suivie d'une intensification et d'une autogreffe de cellules souches périphériques ou médullaires. Une autre chimiothérapie est également très utilisée dans le traitement des lymphomes agressifs, l'ACVBP (adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine et prednisone). Ainsi, pour les sujets jeunes porteurs de lymphome agressif avec facteurs de mauvais pronostic, une chimiothérapie de type ACVBP associant une phase d'induction de trois mois suivi d'une phase de consolidation associant une intensification à une autogreffe est proposée.

La plupart des associations médicamenteuses proposées sont hautement myélotoxiques avec près de 20 % d'aplasie médullaire profonde, ce qui justifie aujourd'hui la prescription fréquente de facteurs de croissance hématopoïétiques.

Enfin, l'antigène CD20 étant une protéine de surface exprimée presque exclusivement sur les lymphocytes B matures, l'effet de l'anticorps monoclonal humanisé tel que le *Rituximab* qui est un anticorps monoclonal IgG1 anti-CD20 a été testé et a montré une efficacité certaine puisque cet anticorps a obtenu l'AMM pour les lymphomes folliculaires réfractaires ou en rechute. Il a d'autre part récemment fait la preuve de son efficacité associé au CHOP notamment dans les lymphomes B diffus à grandes cellules du sujet âgé. La place des anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes fait l'objet d'essais thérapeutiques.

■ Résultats

Pour les LMNH faiblement évolutifs (faible grade, formes folliculaires), la survie des patients est prolongée puisqu'environ 80 % des stades I sont vivants à 7 ans et qu'environ 40 % des stades II, III et IV le sont au même délai. Cependant, la plupart de ces patients survivants ne sont pas sans maladie évolutive, ce qui confirme que la plupart de ces formes faiblement évolutives sont en fait d'emblée diffuses et donc très difficilement curables de façon définitive.

En conséquence, le choix thérapeutique initial doit tenir compte de ces caractéristiques et éviter les protocoles trop toxiques.

Pour les LMNH agressifs, la polychimiothérapie permet d'obtenir une réponse complète dans environ un cas sur deux, avec une survie sans maladie évolutive au-delà de 10 ans de l'ordre de 30 %. Contrairement aux formes peu évoluti-

ves, le stade initial a une influence pronostique déterminante, puisque le pronostic pour les stades I et II est de l'ordre de 80 % de survie à 5 ans sans maladie évolutive.

De nombreux essais cliniques sont en cours, incluant les caractéristiques histocyto-immunogénétiques des LMNH pour mieux choisir l'attitude thérapeutique en fonction des critères pronostiques les plus récents.

■ **Cas particulier du lymphome associé au virus HTLV-1**

Dans ces cas de lymphomes dénommés ATL (*Adult T-cell Leukemia/lymphoma*), la prolifération est liée à l'infection par le virus HTLV-1. Les cellules expriment les antigènes associés aux cellules T (CD2, CD3 et CD5) mais sont en général CD4⁺ et CD7⁻. Il existe dans tous les cas une intégration clonale du génome du virus HTLV-1. La plupart des cas sont observés au Japon, avec également la présence d'une endémie aux Caraïbes. Les formes cliniques rencontrées sont une forme leucémique associant hépato-splénomégalie, hypercalcémie et lésions osseuses, une forme lymphomateuse avec hypertrophie ganglionnaire, et surtout une forme chronique avec hyperlymphocytose isolée.

❗ **Points clés**

- Les lymphomes malins non hodgkiniens sont de présentation très polymorphe. Certaines entités peuvent être guéries par traitement conventionnel, d'autres nécessitent des traitements expérimentaux.
- La décision thérapeutique est fondée sur le diagnostic de l'entité qui se fait le plus souvent à partir d'une biopsie ganglionnaire qui doit être réalisée dans un centre spécialisé et sur la recherche de facteurs pronostiques péjoratifs.
- La guérison doit être le but recherché lors du premier traitement et peut être obtenue dans 50 % des cas.
- Le traitement de rattrapage fait souvent appel à une intensification autogreffe. La place de cette intensification avec autogreffe en particulier lors du primotraitement fait l'objet de débats.
- Ainsi, les meilleures stratégies thérapeutiques ne sont pas encore déterminées et l'inclusion des patients dans des essais prospectifs au sein de centres spécialisés est recommandée afin de répondre à ces questions.

- ▮ DÉFINITION
- ▮ ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE
- ▮ DIAGNOSTIC
- ▮ CLASSIFICATION
- ▮ COMPLICATIONS
- ▮ PRINCIPES DU TRAITEMENT
- ▮ PLASMOCYTOME SOLITAIRE

▮ DÉFINITION

Le myélome multiple est caractérisé par une prolifération maligne monoclonale des plasmocytes de la moelle osseuse, responsable de lésions osseuses lytiques et d'une élévation sérique et éventuellement urinaire d'immunoglobulines monoclonales.

▮ ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE

C'est une affection relativement rare (4 pour 100 000 habitants par an), qui survient chez l'adulte. La moyenne d'âge au moment du diagnostic est de 70 ans. La cause est inconnue même si les survivants des explosions atomiques de 1945 montrent une surincidence de myélome multiple après 20 ans de délai. La connaissance des caractéristiques immunogénétiques des proliférations myéломateuses est en faveur d'une origine lymphoréticulaire de type B, l'anomalie initiale pouvant concerner des précurseurs beaucoup plus précoces que les cellules B matures.

▮ DIAGNOSTIC

▮ *Circonstances du diagnostic*

La survenue de douleurs osseuses associées à une anémie et à une altération de l'état général est souvent le mode de début de la maladie. Une fracture pathologique peut être inaugurale.

1. Item n° 166. Myélome multiple des os.

Certains patients peuvent débiter leur maladie par une insuffisance rénale ou une hypercalcémie due à la résorption osseuse. Plus rarement, des infections opportunistes à répétition (pneumococcies, méningites) sont possibles.

■ **Arguments du diagnostic**

Le diagnostic repose sur la constatation de lésions osseuses lytiques, d'un pic monoclonal d'immunoglobulines dans le sang et/ou les urines et enfin d'une infiltration médullaire par une prolifération plasmocytaire supérieure à 10 %. Ainsi le myélogramme, l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des protéines dans le sang et les urines et la radiographie du squelette (crâne, rachis, os longs) sont les examens indispensables :

- la prolifération plasmocytaire est détectée sur le myélogramme qui se fait en première intention. Il est en règle retrouvé une plasmocytose de plus de 10 % avec des plasmocytes anormaux. Si le myélogramme est insuffisant, une biopsie médullaire est alors réalisée ;
- l'immunoélectrophorèse sérique retrouve un pic étroit d'immunoglobuline et permet de caractériser le type d'immunoglobuline monoclonale anormalement sécrétée par les plasmocytes tumoraux : il s'agit d'IgG dans plus de la moitié des cas, d'IgA (20 %), d'IgD (<1 %) ou d'IgE (<1 %). Dans les urines, le même examen retrouve les fragments protéiques ultrafiltrables, à savoir les chaînes légères κ ou λ des immunoglobulines sériques (protéine de Bence-Jones) ;
- les signes osseux : dans 80 % des cas existent des lésions radiologiques au niveau du crâne, du bassin, des os longs, qui sont classiquement soit des lésions de lacunes à l'emporte-pièce, soit des fractures, ou bien des images de décalcification diffuses.

Dans certains cas, le diagnostic peut être difficile car :

- les lésions osseuses peuvent faire discuter des localisations métastatiques de tumeur solide ;
- la plasmocytose médullaire peut être discrète, compatible avec d'autres étiologies : toxicité médicamenteuse, collagénoses, cirrhose hépatique, amyloïdose, etc. ;
- le pic monoclonal peut être faible, faisant discuter un trouble réactionnel à une néoplasie, en particulier digestive. En outre, il existe des patients porteurs d'une gammopathie monoclonale (< 2 g/100 ml) sans aucune autre manifestation pathologique. La plupart de ces anomalies restent stables, certaines peuvent déboucher sur un myélome.

■ CLASSIFICATION

La classification du myélome multiple intègre le profil immunoprotéique, le volume tumoral (étendue des lésions osseuses, pourcentage de plasmocytes dans la moelle, taux d'hémoglobine, calcémie) et l'état de la fonction rénale (tableau 14.I).

En plus de ces critères qui font le pronostic de la maladie, on retiendra également le taux de β_2 -microglobuline lors du diagnostic ainsi que certaines anomalies cytogénétiques.

Tableau 14.I. Classification bioclinique des myélomes multiples

Stade	Critères	Masse cellulaire tumorale (cellules $10^{12}/m^2$)
I	Tous les critères suivants : Hb > 10 g/100 ml, Ca < 120 mg/l. Clichés osseux normaux ou lésion lytique unique Faible taux de protéines myélomateuses : IgG < 50 g/l IgA < 30 g/l Chaînes κ et λ < 4 g/24 heures	< 0,6
II	Ni I ni III	0,6-1,2
III	Un des éléments suivants : Hb < 8,5 g/100 ml, Ca > 120 mg/l Plus de trois lésions ostéolytiques Taux élevé de protéines myélomateuses : IgG > 70 g/l IgA > 50 g/l Chaînes κ et λ > 12 g/24 heures	> 1,2
Sous-classification		
A	Urée sanguine < 600 mg/l Créatininémie < 20 mg/l	
B	Urée sanguine > 600 mg/l Créatininémie > 20 mg/l	

COMPLICATIONS

Les principales complications sont :

- l'anémie qui est présente dans deux tiers des cas ;
- la plasmocytose sanguine qui lorsqu'elle est supérieure à $2\,000/mm^3$ est de pronostic très grave ;
- l'atteinte rénale par néphropathie tubulo-interstitielle (toxicité des chaînes légères) ;
- l'amylose, survenant surtout dans les myélomes à chaînes légères ;
- l'hypercalcémie, complication fréquente ;
- le déficit immunitaire à l'origine de complications infectieuses bactériennes ;
- les complications neurologiques, dominées par la compression médullaire lors de tassements fracturaires vertébraux.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Dans la mesure où certains patients présentent des maladies d'évolution très lente, la certitude d'une évolution rapidement symptomatique est nécessaire avant d'envisager un traitement spécifique actif, et les myélomes asymptomatiques ne doivent donc pas être traités.

Chimiothérapie

La survie spontanée des patients porteurs d'une maladie évolutive symptomatique est d'environ un an, la chimiothérapie permettant d'atteindre en moyenne 3 à 4 ans.

Le traitement initial des myélomes est représenté par la chimiothérapie. Elle consiste principalement en l'association du melphalan utilisé sous la forme de prises quotidiennes ($10 \text{ mg/m}^2/\text{j}$) pendant quatre jours répétées toutes les quatre à six semaines. Il y est le plus souvent associé une corticothérapie *per os*, la prednisone (MP). Le risque toxique majeur est la leucopénie qui peut amener à choisir un intervalle plus long ou à réduire les doses. Le taux de réponse plus ou moins complète est de l'ordre de 50 à 60 %. Il est également possible de choisir le cyclophosphamide en monothérapie en cas de thrombopénie avec le melphalan.

Un certain nombre de polychimiothérapies ont été proposées dans le traitement du myélome multiple, sans qu'elles aient apporté la preuve évidente de leur supériorité par rapport à la monothérapie : elles sont presque toutes constituées d'une association d'agents alkylants (cyclophosphamide, melphalan) complétée de nitroso-urées, de vincristine et de corticoïdes. Ces associations sont en règle réservées aux formes rapidement progressives de l'adulte jeune (< 65 ans). Pour les formes résistantes à la chimiothérapie, l'interféron ($\text{IFN}\alpha 2$) témoigne d'une efficacité certaine, ainsi que la thalidomide qui est de plus en plus utilisée. Certains protocoles de traitement intensif, font appel après réduction première de la masse tumorale par le traitement conventionnel à une greffe de cellules souches autologues périphériques après administration de melphalan à fortes doses et irradiation corporelle totale.

■ Radiothérapie

La radiothérapie est le plus souvent utilisée comme traitement symptomatique et palliatif des lésions osseuses algiques ou pour prévenir des fractures pathologiques d'os porteurs. Les doses délivrées sont alors de l'ordre de 20 à 30 Gy en deux à trois semaines. Pour les localisations vertébrales, en particulier compressives, il est nécessaire de réduire la taille des fractions pour délivrer des doses de l'ordre de 45 Gy en quatre à cinq semaines sous corticothérapie anti-œdémateuse. Dans certaines situations de douleurs osseuses diffuses, un effet antalgique net peut être obtenu chez près de 90 % des patients avec des doses uniques de 8,5 à 9,5 Gy sur l'hémicorps inférieur ou supérieur. Quand la tolérance hématologique le permet, il est possible d'irradier l'autre hémicorps quatre à six semaines plus tard.

Enfin, la radiothérapie peut être utilisée sous la forme d'irradiation corporelle totale après induction chimiothérapique à hautes doses, le tout suivi de greffe de moelle. Dans ces protocoles en cours d'évaluation, le taux de survie à 2 ans chez les répondeurs est de l'ordre de 80 à 90 %.

■ Résultats

Le myélome multiple reste aujourd'hui une maladie habituellement incurable, même si les formes présentant une faible masse tumorale initiale ont une survie de plusieurs années. Ainsi, les rares plasmocytomes extra-osseux sont guéris dans plus de trois quarts des cas.

■ PLASMOCYTOME SOLITAIRE

C'est une tumeur osseuse isolée, plasmocytaire, ostéolytique, souvent révélée par des douleurs, ou lorsqu'elle est située au niveau du rachis par une compression médullaire.

Le traitement consiste en une irradiation qui a un objectif de type « curabilité ». Le volume lésionnel doit être précisément défini et en particulier son extension fréquente aux parties molles (TDM, IRM). Les doses délivrées sont de l'ordre de 50 Gy en cinq semaines avec parfois surimpression de 5 à 10 Gy sur champs réduits.

Les plasmocytomes osseux dits solitaires sont non évolutifs à la dixième année dans 20 à 30 % des cas.

Points clés

- Le diagnostic repose principalement sur association immunoglobuline monoclonale sanguine ou urinaire + lésions osseuses lytiques + plasmocytose médullaire.
- Le traitement principal consiste en la chimiothérapie ou, pour le sujet jeune, à l'intensification suivie par autogreffe qui a amélioré le pronostic de façon significative.
- La radiothérapie est en règle utilisée de façon palliative et symptomatique, sauf dans le cas de l'irradiation corporelle totale dans un projet d'intensification, ou dans le traitement du plasmocytome solitaire.

Syndromes paranéoplasiques

15

N. DALY-SCHVEITZER

- ▶ PATHOGÉNIE
- ▶ TYPES TUMORAUX CONCERNÉS
- ▶ PRINCIPAUX SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

Un syndrome paranéoplasique est caractérisé par un effet de la tumeur sur l'hôte sans relation directe avec les zones où siège la tumeur ou ses métastases. On peut estimer à environ 75 % le taux de patients porteurs de cancer qui présentent ou présenteront un syndrome paranéoplasique (SPN).

Un SPN peut être le premier symptôme d'un cancer, peut avoir une incidence propre sur la mortalité et/ou la morbidité, et constitue souvent un bon reflet de la sensibilité de la tumeur aux traitements.

PATHOGÉNIE

Il existe de nombreux mécanismes possibles à l'origine d'un SPN : substances physiologiquement actives, produites par les cellules tumorales arrivées à un stade dédifférencié de leur évolution cellulaire, substances anormalement diffusées dans l'organisme à travers la néovascularisation tumorale siège de multiples ruptures des membranes basales.

D'autres mécanismes comme le développement d'une maladie auto-immune (tumeurs du rein) peuvent être observés.

TYPES TUMORAUX CONCERNÉS

Certaines tumeurs sont plus régulièrement productrices de SPN :

- tumeurs d'origine tissulaire neurectodermique, la plus agressive étant le cancer pulmonaire à petites cellules, générant de nombreux SPN endocriniens ;
- tumeurs épidermoïdes ORL, du poumon ou de l'œsophage, associées à des sécrétions anormales de parathormone aboutissant à une hypercalcémie différente des hypercalcémies liées à l'hyperdestruction osseuse par l'extension métastatique.

Des associations cliniques permettent d'orienter facilement les probabilités diagnostiques tumorales :

- tumeur pulmonaire et hypercalcémie : épithélioma épidermoïde bronchique probable ;
- tumeur pulmonaire et sécrétion inappropriée d'ADH : épithélioma pulmonaire à petites cellules ;
- tumeur rétropéritonéale et hypertension : phéochromocytome ou tumeur primitive du rein.

PRINCIPAUX SYNDROMES PARANÉOPLASIQUES

Syndromes endocrinométaboliques

Ces syndromes regroupent (tableau 15.I) :

- ceux associés aux tumeurs d'un organe endocrine sécrétant une hormone particulière (par exemple, corticostéroïdes produits par un carcinome du cortex surrénalien, ou corticosurréalome) ;
- ceux survenant chez des patients porteurs de NEM (néoplasies endocriniennes multiples), d'origine génétique ;
- ceux associés à des tumeurs dérivées d'organes non endocriniens mais produisant des hormones ou des substances proches.

En clinique, deux syndromes dominent par leur fréquence et leur gravité potentielle :

- l'hypercalcémie paranéoplasique qui survient dans environ 10 % des patients porteurs de cancers, pouvant constituer une véritable urgence oncologique nécessitant au-delà du traitement spécifique de la tumeur en cause, une réanimation médicale appropriée ;
- l'hyponatrémie du syndrome de Schwartz-Bartter (sécrétion inappropriée d'ADH) qui entraîne progressivement une confusion mentale puis un coma léthal.

Tableau 15.I. Syndromes paranéoplasiques endocriniens

Hormone	Siège tumoral
Parathormone	Bronche (épidermoïde), rein, colon, pharyngolarynx, ovaire
Calcitonine	Thyroïde (carcinome médullaire), bronche (anaplasique)
ACTH	Bronche (anaplasique, carcinoïde), pancréas, estomac, ovaire
ADH	Bronche (anaplasique), pancréas
Érythropoïétine	Rein, foie, ovaire
Insuline	Pancréas, parties molles (sarcomes)
β-HCG	Foie, poumon, carcinoïde
STH	Poumon, endomètre
Prolactine	Rein

Syndromes neuromusculaires

Il est décrit deux types de syndromes (tableau 15.II) :

- dégénératifs centraux : cervelet, moelle épinière, encéphale ;
- spécifiques périphériques neuropathiques ou neuromyopathiques. Dans ce cadre, les syndromes myasthéniques (maladie de Lambert-Eaton, myasthenia gravis) peuvent être associés à des carcinomes divers ou des thymomes.

Tableau 15.II. Principaux syndromes paranéoplasiques neurologiques

Site	Syndrome	Clinique	Néoplasie associée
Encéphale	Dégénérescence cérébelleuse subaiguë	Syndrome cérébelleux déficitaire symétrique avec démente et hyperlymphocytose dans le LCR	Poumon, prostate, ovaire

Suite du tableau 15.II. ►

	Encéphalite limbique	Démence avec dégénérescence de l'hippocampe et des noyaux amygdaliens, lésions inflammatoires diffuses sur le névraxe	Poumon, Hodgkin
	Leucoencéphalo-pathie multifocale progressive	Démence, paralysies, aphasie ataxie, déficit visuel, coma, épilepsie, décès rapide	Leucémies, lymphome
Moelle	Myélopathie nécrotique	Paralysie et troubles sensitifs rapidement ascendants, protéinorachie	Poumon, rein
Nerfs périphériques	Neuropathie sensitivomotrice	Hypoesthésie superficielle et profonde progressive proximale avec myasthénie, aréflexie et protéinorachie	Poumon, digestif, sein
Jonction neuromusculaire	Dermatomyosite et polymyosite	Faiblesse, fatigabilité musculaire proximale, syndrome inflammatoire et myolytique	Poumon, estomac, ovaire
	Myasthenia gravis	Faiblesse musculaire oculaire et faciale, fluctuante, partiellement réversible avec les médicaments cholinergiques	Thymome, lymphome, sein
	Syndrome myasthénique (Lambert-Eaton)	Faiblesse, fatigabilité musculaire proximale, sécheresse buccale, dysphagie, dysarthrie, paresthésies périphériques	Poumon, estomac, ovaire

► Syndromes cutanés

De nombreux syndromes cutanés sont associés à des néoplasies : purpuras, phlébites, flush érythèmes, pseudo-urticaires bulleuses, hyperpigmentation, prurit, zona, alopecie mucineuse, pachydermopériostoses, érythème noueux, hypertrichose et acanthosis nigricans (tableau 15.III).

Tableau 15.III. Syndromes paranéoplasiques cutanés

Syndrome	Description	Néoplasie associée	Commentaires
Acanthosis nigricans	Hyperkératose avec pigmentation prédominant au niveau des aisselles, du cou, des plis de flexion et du périnée	Estomac, colon, ovaire	À distinguer des formes bénignes congénitales

Suite du tableau 15.III. ➤

Leser-Trelat	Apparition rapide de volumineuses lésions séborrhéiques kératosiques	Lymphomes, adénocarcinomes digestifs	Parfois associé à un acanthosis nigricans
Maladie de Bazex	Érythème hyperkératosique et prurigineux des paumes des mains et des plantes des pieds	Carcinomes ORL, poumon, digestif	Ne se voit que chez les hommes
Érythème gyratum repens	Érythème en plaques rondes rapidement évolutives, changeantes, desquamatives et prurigineuses	Sein, poumon, divers	Quasi-constamment associé à une néoplasie
Flush	Épisodes d'érythème diffus de la face et du cou	Tumeurs carcinoïdes, cancer médullaire de la thyroïde	Sécrétion de sérotonine, de vasopeptides
Dermatite exfoliatrice	Érythème progressif suivi de desquamation	Lymphomes cutanés T, autres lymphomes, Hodgkin	

■ **Syndromes hématologiques**

Plusieurs syndromes hématologiques peuvent accompagner les néoplasies et/ou leurs traitements :

- réaction érythroblastique leucémoïde, myélémie, témoignant d'un envahissement médullaire métastatique massif ;
- raccourcissement de la durée de vie des hématies ou des plaquettes témoignant d'une destruction cellulaire anormale dans la néovascularisation tumorale avec parfois syndrome de coagulation intravasculaire le plus souvent localisé au site tumoral ;
- anémie hémolytique auto-immune lors des lymphomes ou des leucémies ;
- syndrome d'hyperviscosité sanguine lors des myélomes parfois associé à des cryoglobulines précipitantes.

■ **Syndromes gastro-intestinaux**

Il existe de très nombreux syndromes digestifs qualifiés de paranéoplasiques pouvant concerner tous les segments anatomiques : multiples syndromes de malabsorption ou de déficit synthétique, syndrome anorexie-cachexie, complexe et multifactoriel, ulcères multiples et diarrhée des tumeurs pancréatiques langheransiennes (syndrome de Zollinger-Ellison).

■ **Syndromes uronéphrologiques**

Le myélome multiple est susceptible d'entraîner une insuffisance rénale aiguë par dommage tubuloglomérulaire lié à l'hyperprotidémie anormale, l'hypercalcémie, l'hyperuricémie et les dépôts amyloïdes intraparenchymateux rénaux. Par ailleurs, le rein est l'organe cible de l'ADH (syndrome de Schwartz-Bartter). Enfin, des glomérulopathies auto-immunes ont été décrites comme liées au

conflit immunologique intrarénal initié par des complexes immuns circulants nés au contact des déterminants antigéniques tumoraux.

■ **Syndromes connectivovasculaires**

Dermatomyosites et polymyosites peuvent être associées à de multiples néoplasies comme les adénocarcinomes digestifs, pulmonaires ou mammaires. Une maladie rhumatoïde peut être associée à un lymphome.

Le syndrome de Sjögren, un lupus érythémateux, une arthrite rhumatoïde, une sarcoïdose, une sclérodermie, toutes maladies auto-immunes ont été décrites dans l'évolution des thymomes malins. Des dépôts amyloïdes intraviscéraux ont été mis en évidence lors de la maladie de Hodgkin, du myélome et d'adénocarcinome rénal. Enfin, les cancers de l'ovaire peuvent s'accompagner ou parfois être précédés de signes rhumatologiques à type de polyarthrite ou de fasciite palmaire algique.

■ **Syndromes cardiovasculaires**

Des endocardites verruqueuses non bactériennes peuvent survenir chez des patients porteurs d'adénocarcinomes de types divers et être responsables de mort subite ou de syndromes coronariens.

Le syndrome carcinoïde peut être responsable d'une valvulopathie (tricuspide avec insuffisance cardiaque droite), d'une fibrose endocardique ou d'une maladie pulmonaire bronchospastique.

■ **Syndromes divers**

La fièvre est un symptôme associé non classable : au-delà des multiples causes infectieuses surajoutées, un syndrome fébrile peut être uniquement lié à l'existence tumorale soit par libération de substances pyrogènes (rein), soit par troubles intratumoraux de l'hémostase. Les traitements anti-inflammatoires non cortisonés sont en règle générale très efficaces.

En conclusion, la connaissance des SPN peut aider au diagnostic, à l'évaluation de l'efficacité du traitement et au suivi de bon nombre de néoplasies.

❗ **Points clés**

- Un SPN peut être révélateur d'une affection maligne.
- Son existence peut constituer un marqueur de l'évolution, spontanée et sous traitement, de la maladie néoplasique en cause.
- Les tumeurs fréquemment responsables de SPN sont des carcinomes soit indifférenciés d'origine neuroectodermique soit épidermoïdes notamment bronchiques.
- Certains SPN comportent par eux-mêmes une gravité qui peut influencer le pronostic vital.

- URGENCES CARDIOVASCULAIRES
- URGENCES HÉMATOLOGIQUES
- URGENCES MÉTABOLIQUES
- URGENCES INFECTIEUSES
- URGENCES DIGESTIVES

- URGENCES UROLOGIQUES
- URGENCES RESPIRATOIRES
- URGENCES NEUROLOGIQUES
- URGENCES OCULAIRES

Les perturbations anatomiques, métaboliques ou immunologiques entraînées par le développement d'une néoplasie peuvent créer des situations cliniques d'urgence vitale pour les patients. Il est alors indispensable de les anticiper, de les reconnaître précocement et de les traiter en temps utile, qu'il s'agisse d'effets liés à la maladie ou de ceux découlant des traitements qui y sont opposés.

► URGENCES CARDIOVASCULAIRES

► *Épanchement péricardique et tamponnade*

Une tamponnade cardiaque survient quand l'accumulation de liquide dans le sac péricardique empêche le remplissage diastolique du cœur et de ce fait compromet son fonctionnement hémodynamique normal. L'infiltration du péricarde par un cancer métastatique peut être à l'origine d'une telle situation, en particulier lors des cancers du sein et du poumon en phase avancée.

► Diagnostic

Les symptômes de tamponnade associent dyspnée, orthopnée, douleur thoracique et confusion. À l'examen, on trouve tachycardie, tachypnée, cyanose, hypotension, pouls paradoxal, assourdissement des bruits cardiaques et parfois un frottement péricardique.

Le cliché thoracique montre un cœur globuleux élargi et souvent un épanchement pleural bilatéral. Le tracé électrocardiographique retrouve une tachycardie sinusale, un bas voltage et une arythmie auriculaire.

L'échocardiographie est l'examen complémentaire de choix montrant l'épanchement péricardique et parfois un collapsus atrio-ventriculaire durant la diastole.

► Traitement

En urgence, une ponction péricardique est nécessaire pour soulager la fonction myocardique, le liquide devant faire l'objet d'une analyse cytologique, bactériologique et biochimique. Dans plus de 85 % des cas, des cellules néoplasiques sont retrouvées par la cytologie. Pour éviter la récurrence de l'épanchement et de la tamponnade, il est nécessaire de réaliser chirurgicalement une fenêtre péricardique ou de provoquer une sclérose accolant les deux feuillets par injection de tétracycline.

Les patients dont la situation hémodynamique a été stabilisée peuvent bénéficier d'une chimiothérapie ou d'une irradiation s'ils présentent une tumeur métastatique sensible comme un cancer du sein ou un lymphome.

► **Syndrome cave supérieur**

L'obstruction de la veine cave supérieure par compression et/ou envahissement à partir d'une tumeur médiastinale constitue une situation clinique justifiant souvent une attitude d'urgence. Il s'agit le plus souvent d'un cancer bronchopulmonaire, en particulier de la forme anaplasique à petites cellules, mais les lymphomes et les autres formes de cancers bronchiques peuvent également donner un syndrome cave supérieur. La sévérité immédiate du syndrome est fonction de l'importance de l'obstruction cave et de la compétence effective du réseau collatéral de suppléance. Malgré sa présentation initiale souvent spectaculaire, il est rare que le syndrome cave supérieur entraîne par lui-même une issue fatale. Cependant, l'atteinte concomitante d'autres structures médiastinales comme la trachée ou le péricarde peut avoir des conséquences immédiatement graves.

► **Diagnostic**

Céphalées, nausées, vomissements, troubles visuels et syncope constituent les symptômes initiaux. La dysphonie, la dyspnée, la dysphagie ou les douleurs dorsales témoignent de la participation d'autres structures que le système cave.

À l'examen il est constaté une dilatation du réseau veineux superficiel hémicorporel supérieur avec œdème et cyanose.

Le cliché thoracique montre une opacité paratrachéale droite ou un élargissement médiastinal. La tomodensitométrie thoracique est très utile pour préciser l'extension tumorale, guider la biopsie transpariétale, distinguer entre compression et obstruction endovasculaire, et enfin aider au plan d'irradiation.

Dans certains cas, l'obtention d'un fragment biopsique doit être différée au profit du traitement d'urgence.

► **Traitement**

De façon symptomatique, les diurétiques, les corticostéroïdes, l'oxygénothérapie sont les plus souvent indispensables, les anticoagulants non systématiques.

L'irradiation médiastinale est le geste d'urgence le plus efficace et permet dans plus de deux tiers des cas une amélioration symptomatique rapide. Il est recommandé de délivrer au moins au début des doses par séance de l'ordre de 4 Gy, reconnues nettement plus efficaces que celles plus classiques voisines de 2 Gy. En général, l'amélioration symptomatique est obtenue en huit jours.

La chimiothérapie peut être efficace, mais uniquement pour les tumeurs très sensibles comme les lymphomes ou les cancers bronchiques anaplasiques à petites cellules, ce qui suppose que la preuve histologique ait pu être obtenue.

► URGENCES HÉMATOLOGIQUES

► **Coagulation intravasculaire disséminée**

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) est un syndrome thrombo-hémorragique dû à un excès d'activation de la thrombine. Ceci entraîne une consommation importante et donc une diminution majeure de la

disponibilité des facteurs circulants de la coagulation avec dans le même temps précipitation de thrombi fibrinoplaquettaires dans la microcirculation. De ce fait, la CIVD se manifeste le plus souvent sous la forme d'un syndrome hémorragique avec plusieurs dysfonctionnements organiques associés.

Ce syndrome apparaît le plus souvent au moment du diagnostic ou au décours du traitement cytoréducteur d'une leucémie aiguë, mais peut également compliquer d'autres leucémies ou tumeurs solides très cellulaires. La CIVD est vraisemblablement initiée par les thromboplastines tissulaires, les protéases ou les interleukines libérées par les cellules leucémiques ou tumorales.

■ Diagnostic

Des hémorragies graves, souvent multiples, avec risque neuroméningé majeur, dominant le tableau clinique.

Les données biologiques montrent une thrombocytopénie profonde, un allongement des temps de prothrombine, de thrombine et du temps partiel de thromboplastine, une hypofibrinogénémie et une élévation du taux circulant des produits de dégradation de la fibrine. Une fragmentation des hématies peut être retrouvée sur les frottis sanguins.

■ Traitement

Les patients leucémiques présentant une CIVD sont traités par héparine IV (5 à 10 U/kg/h) pour inhiber l'activité thrombine. L'administration rapide de plaquettes, de plasma et de cryoprécipités est nécessaire pour restaurer rapidement les facteurs de la coagulation. La numération des plaquettes doit être maintenue au-dessus de 50 000/ml et le fibrinogène au-dessus de 1,5 g/ml. Le traitement transfusionnel et l'héparinothérapie doivent être poursuivis jusqu'à ce que la chimiothérapie ait réduit suffisamment le volume tumoral et que le syndrome hémorragique soit contrôlé.

■ Leucostase

La leucostase est une complication des leucémies hypercellulaires au cours desquelles la microvascularisation peut être obstruée et/ou infiltrée par les cellules blastiques. Cette complication peut survenir quand la numération leucocytaire est au-dessus de 100 000/ml. Les conséquences sont le plus souvent un dysfonctionnement pulmonaire et neurologique par obstruction et/ou hémorragie à partir des vaisseaux de petit calibre. Les leucémies myéloïdes aiguës et chroniques, les leucémies lymphoblastiques aiguës, beaucoup plus rarement la leucémie lymphoïde chronique, peuvent se compliquer de leucostase. Les patients présentant une variété monocyttaire de leucémie aiguë sont particulièrement exposés à ce risque. Habituellement, la leucostase survient avant tout traitement, mais elle peut parfois être secondaire à la chimiothérapie ou à une transfusion sanguine.

■ Diagnostic

Le diagnostic doit être posé devant tout patient présentant une leucocytose supérieure à 50 000 et qui se plaint de difficultés neurologiques ou respiratoires. On retrouve alors dyspnée, confusion, ataxie, troubles visuels, avec dans certains cas un priapisme ou une insuffisance artérielle périphérique.

L'examen physique peut montrer un œdème papillaire, une distension veineuse rétinienne, des râles pulmonaires diffus avec tachypnée. La gazométrie sanguine montre alors une hypoxie marquée.

► Traitement

La baisse rapide de la leucocytose est indispensable pour éviter les conséquences graves d'une détresse respiratoire ou d'une hémorragie cérébrale ou méningée. Une leucophérèse en urgence permet de réduire la leucocytose de 30 à 60 % et de diminuer les effets métaboliques liés à la destruction cellulaire par la chimiothérapie. L'hydroxurée à la dose de 3 g/m²/j *per os* pendant deux jours entraîne une diminution rapide du nombre de leucocytes.

Les deux moyens précédents n'ont que des effets transitoires, et seule l'efficacité de la chimiothérapie permettra d'éviter la réapparition d'une hyperleucocytose dangereuse.

► Thrombocytopénie

Le plus souvent l'apparition d'une thrombopénie chez un patient porteur d'un cancer est due à une diminution de la production plaquettaire. Les traitements myélosuppresseifs comme la chimiothérapie ou l'irradiation étendue sont souvent en cause, mais l'infiltration de la moelle osseuse par les cellules tumorales peut aboutir au même résultat. Au-delà de 50 000 éléments par ml, le risque d'hémorragie spontanée est faible. En revanche, il augmente très vite au-dessous de 20 000 plaquettes par ml, en particulier au niveau des muqueuses avec un risque méningé ou endocérébral dominant.

► Diagnostic

Épistaxis, ecchymoses, purpura, ménométrorragies, hématurie ou hémorragies digestives peuvent être constatées, le diagnostic étant affirmé par la numération plaquettaire.

► Traitement

Les transfusions plaquettaires sont indiquées lorsqu'un syndrome hémorragique survient au décours d'une thrombocytopénie sévère, ou comme traitement préventif du risque hémorragique lors d'une numération plaquettaire inférieure à 20 000/ml. En l'absence d'association avec une fièvre, une infection, une splénomégalie ou une allo-immunisation, une unité plaquettaire pour 10 kg de poids corporel (5 à 7 U/m²) est une posologie suffisante pour atteindre un compte plaquettaire efficace. Au cours d'une hémorragie patente la numération plaquettaire doit être maintenue au-dessus de 50 000/ml. Aucune cause supplémentaire de destruction plaquettaire comme l'aspirine, ne doit être administrée.

► URGENCES MÉTABOLIQUES

► Hypercalcémie

L'hypercalcémie est le plus souvent rencontrée lors de l'évolution métastatique incontrôlée d'une néoplasie et alors associée quasi constamment à des localisations osseuses. L'hypercalcémie maligne peut se déclarer brutalement et avoir une évolution rapide, éléments qui la distinguent des autres hypercalcémies comme lors d'un hyperparathyroïdisme. L'hypercalcémie maligne peut être entraînée par plusieurs mécanismes souvent associés. Dans certains cas, les cytokines libérées par les cellules tumorales peuvent stimuler l'activité ostéoclastique et donc augmenter l'hypercalcémie, dans d'autres la tumeur peut produire des

peptides avec des propriétés voisines de celles de la parathormone, entraînant une hypercalcémie avec peu ou même pas du tout de localisations osseuses.

■ Diagnostic

Les symptômes de l'hypercalcémie comportent anorexie, nausées, vomissements, constipation, polyurie, polydipsie et troubles de la conscience. L'hypercalcémie est affirmée sur le dosage du calcium sérique. Un ECG est indispensable, à la recherche de troubles du rythme, parfois graves (tachycardie ventriculaire).

■ Traitement

L'obtention forcée d'une diurèse d'au moins 200 à 250 ml/h doit être provoquée par une hyperhydratation parentérale et l'administration de diurétiques, afin d'inverser la contraction du volume extracellulaire et de favoriser la calciurèse. Cette manœuvre suppose une surveillance étroite des fonctions cardio-pulmonaires pour prévenir toute surcharge hydrique susceptible de provoquer une défaillance cardiaque congestive en particulier chez les patients âgés. Les effets de cette diurèse forcée sont en général perceptibles sur la calcémie après 24 à 48 heures de traitement.

Les corticoides sont utiles dans le traitement de l'hypercalcémie secondaire à un plasmocytome multiple, un lymphome ou un cancer du sein. Leurs effets positifs s'observent après cinq à dix jours de traitement. Les inhibiteurs de l'activité ostéoclastique comme le nitrate de gallium ou surtout les diphosphonates sont souvent indispensables. Leur indication doit être réservée aux échecs des traitements précédents ou quand ils ne sont pas réalisables. Leur effet est perceptible 48 à 96 heures après la première administration IV.

La mithramycine à la dose de 25 mg/kg IV permet une diminution de la calcémie à partir de 12 heures en inhibant l'activité ostéoclastique, les effets étant maximaux un à deux jours après l'administration et persistant jusqu'à trois semaines. Son utilisation est en principe contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou de thrombopénie sévère. Enfin, le traitement spécifique de la maladie néoplasique en cause reste le moyen le plus efficace de réduire l'hypercalcémie et doit donc être mis en œuvre le plus tôt possible.

■ *Syndrome de lyse tumorale*

Le syndrome de lyse tumorale englobe un groupe de désordres métaboliques venant compliquer le traitement des gros volumes tumoraux rapidement évolutifs. Habituellement il survient lors du traitement d'un lymphome de Burkitt, d'un lymphome lymphoblastique avec hyperleucocytose ou d'une leucose myéloïde aiguë ou chronique. La très grande sensibilité de ces tumeurs s'accompagne d'une lyse cellulaire massive libérant une grande quantité de constituants intracellulaires dans la circulation comme les urates, les phosphates et le potassium. La quantité de ces produits peut brutalement dépasser les capacités d'excrétion rénale. La précipitation des urates et des phosphates dans le tube rénal peut entraîner une insuffisance rénale aiguë et aggraver encore les désordres métaboliques avec le risque de troubles du rythme cardiaque et d'encéphalopathie.

■ Diagnostic

La surveillance biologique régulière des patients traités pour les maladies décrites plus haut est le meilleur moyen d'aide à la prévention et au diagnostic. Le tableau biologique associe hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, hyperuricémie, augmentation des LDH.

► Traitement

Des mesures préventives comme celles décrites ci-dessous doivent être mises en œuvre 48 heures avant la chimiothérapie et poursuivies pendant trois à cinq jours. Hydratation IV d'environ 3 000 ml/m²/j aidée de diurétiques pour amorcer l'excrétion d'urates et de phosphates en y associant de l'*Uricozyme* IV pour réduire l'hyperuricémie.

Si le taux d'acide urique sanguin dépasse 7 mg/l, une alcalinisation urinaire est nécessaire avec administration IV de bicarbonate de sodium. Le pH urinaire doit être maintenu au-delà de 7 tant que l'hyperuricémie persiste.

Une hémodialyse peut être nécessaire dans les syndromes sévères de lyse tumorale.

► Hyperuricémie

Lors du traitement cytotoxique de maladies tumorales très cellulaires comme les lymphomes, les leucémies ou les myélomes, la lyse cellulaire libère des purines qui sont catabolisées en acide urique dont l'hyperabondance brutale peut entraîner une précipitation dans les tubules rénaux et dans l'appareil excréteur, faisant courir le risque d'insuffisance rénale aiguë lithiasique.

► Diagnostic

Les premiers symptômes peuvent être ceux d'une insuffisance rénale aiguë, l'existence d'une hématurie et de douleurs lombaires suggérant une lithiase associée. L'uricémie dépasse alors 10 mg/l et se situe le plus souvent à la hauteur de 20 mg/l. Une oligurie ou une anurie est observée avec ou sans cristaux uriques. L'urée et la créatinine sanguines sont élevées.

► Traitement

L'allopurinol, l'hydratation et l'alcalinisation des urines sont utilisés comme dans le syndrome de lyse tumorale. L'hémodialyse est rarement nécessaire mais est alors très efficace.

► Hyponatrémie

L'hyponatrémie chez les patients cancéreux est habituellement due à une sécrétion ectopique ou inappropriée d'hormone antidiurétique (ADH). Le plus souvent il s'agit d'une production autonome d'ADH par un cancer pulmonaire anaplasique à petites cellules. D'autres types de tumeurs, habituellement d'origine neuro-endocrine, peuvent également produire de l'ADH. L'hyponatrémie liée à une sécrétion inappropriée d'ADH peut précéder le diagnostic de la tumeur en cause de plusieurs mois, mais le plus souvent la maladie tumorale est connue lors de la constatation de l'hyponatrémie.

Le syndrome de Schwartz-Bartter (SSB) peut également survenir secondairement lors de l'apparition de métastases cérébrales ou après traitement par des cytotoxiques comme le cyclophosphamide ou la vincristine. Dans ce cas, la cause est un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

► Diagnostic

Les symptômes ne sont pas étroitement corrélés avec l'importance de l'hyponatrémie et dépendent plutôt de sa rapidité d'apparition. Il est retrouvé le plus souvent anorexie, nausées, vomissements, asthénie et somnolence.

La natrémie est alors inférieure à 130 mmol/l, les chiffres inférieurs à 115 mmol/l étant généralement associés à des troubles psychiques et/ou moteurs. D'autres étiologies possibles à l'hyponatrémie doivent être exclues, comme l'usage des diurétiques, l'hypocorticisme, l'hypothyroïdie, l'insuffisance rénale, l'existence d'œdèmes ou l'hémodilution.

La mesure simultanée de l'osmolarité sérique et urinaire, montre une hyperconcentration urinaire paradoxale et affirme le diagnostic de syndrome de sécrétion inappropriée d'ADH (SIADH), puisque l'excrétion sodée urinaire n'est pas diminuée.

■ Traitement

Une hyponatrémie légère ou modérée liée à un SSB est traitée par restriction hydrique (500 ml/j).

Pour les formes sévères, en particulier quand il existe des symptômes neurologiques, l'administration prudente et progressive de solutions salées hypertoniques est nécessaire. Le furosémide permet d'améliorer la natrémie et d'éviter une surcharge cardiovasculaire.

La chimiothérapie est le moyen le plus durable d'amélioration du SSB en réduisant le volume tumoral. De même, l'irradiation des métastases cérébrales et les corticoïdes sont capables d'améliorer le trouble métabolique.

■ Acidose lactique

L'acidose lactique est une complication rare en oncologie. Elle n'est constatée que lors de très gros volumes tumoraux avec infiltration hépatique massive. Le plus souvent, il s'agit de lymphomes ou de leucémies très cellulaires ; beaucoup plus rarement, un cancer bronchique anaplasique ou un phéochromocytome sont en cause. Le catabolisme hépatique du lactate est perturbé alors que sa production par les cellules tumorales est augmentée, ce qui conduit au tableau d'acidose lactique.

■ Diagnostic

Les symptômes à type de nausées, de vomissements, de dyspnée et de somnolence n'ont aucune spécificité. Le pH artériel est en dessous de 7,35, le trou anionique est élargi et le taux sérique de lactate est supérieur à 5 mEq/l.

■ Traitement

Perfusion de bicarbonate en urgence.

Administration rapide du traitement antinéoplasique.

■ Hypoglycémie

L'hypoglycémie sévère directement liée à la présence d'une tumeur est une situation rare en oncologie. Elle est en revanche bien connue dans le cadre d'une tumeur pancréatique particulière, l'insulinome. L'hypoglycémie est par ailleurs classiquement décrite avec les volumineuses tumeurs mésoenchymateuses comme les mésothéliomes, les fibrosarcomes. Dans ces derniers cas, l'hypoglycémie est probablement liée à la sécrétion tumorale d'un facteur de croissance à activité *insuline-like*. Les épisodes hypoglycémiques sont habituellement déclenchés par l'effort physique et peuvent conduire à des dégâts cérébraux graves.

► Diagnostic

Les symptômes neurologiques prédominent, associant irritabilité, stupeur, confusion, agitation, paralysies motrices et troubles visuels. Une glycémie inférieure à 4 mmol/l ou à 3,5 mmol/l en postprandial permet d'évoquer le diagnostic.

Les patients porteurs d'insulinome présentent une insulinémie élevée malgré l'hypoglycémie.

► Traitement

Administration en urgence d'une injection bolus de dextrose à 50 % suivie d'une perfusion continue de dextrose à 10 %. Exérèse chirurgicale de la tumeur ou, à défaut, traitement cytotoxique. Administration prolongée de corticoïdes, de glucagon, quand les traitements précédents sont inefficaces ou irréalisables.

► URGENCES INFECTIEUSES

► *Fièvre chez le patient neutropénique*

Une neutropénie plus ou moins sévère est habituelle chez les patients porteurs de cancers traités par chimiothérapie myélotoxique. Par ailleurs, une neutropénie peut également survenir quand la moelle osseuse est étouffée par une prolifération métastatique ou hématopoïétique maligne. La susceptibilité du patient neutropénique aux infections peut être augmentée par une immunodépression comme celle liée à une splénectomie ou une hypogammaglobulinémie.

Aucun délai ne doit être apporté à l'évaluation et au traitement d'un patient neutropénique fébrile, dans la mesure où le risque d'évolution fatale est majeur. Toute fièvre chez ce type de patient doit être considérée comme synonyme d'infection jusqu'à la preuve du contraire. Les infections au cours d'une neutropénie sont en général dues à des bactéries pathogènes mais dans près de la moitié des cas aucun site infectieux ou aucun germe ne peut être mis en évidence. Par ailleurs, des infections systémiques à levures peuvent survenir en particulier quand la neutropénie est prolongée.

► Diagnostic

Une température au-delà de 38 °C mérite évaluation précise. Un examen général est obligatoire avec attention spéciale aux gencives, au pharynx, à la région périrectale et aux sites d'accès vasculaire. Les signes infectieux locaux peuvent être souvent très discrets.

Les examens de laboratoire incluent la culture du sang, des urines et éventuellement d'autres sites en fonction de l'examen clinique. Un cliché thoracique est recommandé.

► Traitement

La mise en route rapide d'une antibiothérapie à large spectre est indispensable, l'association d'un aminoside et d'une bétalactamine étant habituellement recommandée. Ce traitement peut varier en fonction de risques infectieux particuliers ou des données cliniques.

Si une infection à bacille Gram⁻ ou une surinfection sur voie veineuse sont suspectées, la vancomycine, agent antistaphyloccocique, est utile.

La persistance d'une fièvre chez un patient neutropénique traité par une association antibiothérapique correcte doit faire recourir à la prescription empirique d'amphotéricine B à visée antifongique.

■ **Infection fongique systémique chez le patient immunodéprimé**

La neutropénie et l'immunosuppression sont des facteurs favorisant le développement d'une infection fongique locale agressive ou d'emblée systémique. Par exemple, chez les patients leucémiques en neutropénie prolongée, des champignons comme *Candida*, *Aspergillus* ou *Mucor sp.* sont fréquemment retrouvés. L'administration de corticoïdes au long cours, l'hyperlimentation centrale, les mucites, l'antibiothérapie à large spectre ou la présence de cathéters veineux profonds sont tous des facteurs d'aggravation du risque d'infections fongiques. En revanche, les patients porteurs de lymphomes peuvent présenter une infection à *Cryptococcus sp.*, sans neutropénie, en raison d'une immunodépression cellulaire.

Les candidoses invasives entraînent souvent des œsophagites, des entérites ou des pneumonies, avec risque de dissémination cérébrale, hépatique ou oculaire. Le syndrome de candidose hépatique associe fièvre, douleur abdominale, élévation des phosphatases alcalines, les lésions hépatiques n'apparaissant qu'après disparition de la neutropénie. *Aspergillus* et *Mucor sp.* entraînent volontiers des infections pulmonaires ou sinusiennes, avec le risque, compte tenu des propriétés angio-invasives de ces germes, de survenue d'infarctus pulmonaire, de nécrose aiguë des sinus, du palais ou de l'orbite avec dissémination systémique rapide. En revanche, les infections à *Cryptococcus sp.* sont typiquement méningées et entraînent céphalées, somnolence, fièvre et confusion.

■ **Diagnostic**

L'identification du champignon par prélèvements multiples (y compris le LCR) et mise en culture est indispensable. Une fungémie est rarement mise en évidence. Le test séro-immunologique de détection des antigènes cryptococciques est une technique sensible et spécifique y compris dans le LCR. Les cryptocoques peuvent également être mis en évidence dans le LCR par coloration spéciale.

■ **Traitement**

L'administration prolongée d'amphotéricine B est indispensable pour les mycoses systémiques, la guérison dépendant en grande partie de l'évolution favorable de la neutropénie.

Le drainage chirurgical des foyers fongiques sinusiens est souvent indispensable. Une fungémie en relation avec un cathéter oblige à son retrait immédiat.

■ **Infections virales**

L'infection à *herpes virus* survenant chez un patient immunodéprimé est en règle sévère, prolongée et fréquemment diffuse. Elle est retrouvée généralement comme complication des traitements lourdement immunosuppresseurs des leucémies ou des lymphomes.

La réactivation de l'*herpes simplex* provoque l'apparition d'une mucite ulcéreuse au niveau de la bouche, de l'oropharynx et de l'œsophage, rendant impossible l'alimentation et facilitant la survenue de surinfections bactériennes ou fongiques. La dissémination virale, quoique rare, peut conduire à des pneumopathies interstitielles gravissimes, ainsi qu'à des hépatites ou des encéphalites. L'infec-

tion primaire par le virus de la varicelle peut entraîner un exanthème sévère et éventuellement une pneumopathie très grave. La recrudescence d'une infection varicelleuse latente chez l'adulte entraîne l'apparition d'un zona souvent hyper-algique, éventuellement suivi d'une dissémination systémique.

► Diagnostic

La mucite herpétique peut être difficile à différencier de celle entraînée par la chimiothérapie, l'irradiation ou une candidose. Il est beaucoup plus facile de reconnaître les signes cliniques de la varicelle ou du zona.

L'étude cytologique du fluide contenu dans les vésicules montre de nombreuses cellules géantes avec des inclusions intranucléaires. Le virus herpétique peut être mis en culture à partir du contenu vésiculaire ou des dépôts muqueux.

► Prophylaxie

L'administration d'immunoglobulines antivaricelle dans les 72 heures qui suivent une exposition diminue le risque de survenue et la gravité de l'infection varicelleuse primaire.

La prise orale ou IV d'aciclovir diminue le risque d'infection cutanéomuqueuse à *herpes simplex* chez les patients séropositifs recevant un traitement antileucémique.

► Traitement

La varicelle chez l'immunodéprimé doit être traitée rapidement par aciclovir IV à la dose de 500 mg/m² tous les huit jours.

Les lésions cutanéomuqueuses à *herpes simplex* répondent également au traitement par aciclovir, soit sous forme orale soit IV (250 mg/m² toutes les huit heures).

► Infections parasitaires

Les patients traités par chimiothérapie lourde neutropénisante et immunodépressive ou par corticothérapie prolongée peuvent présenter une infection opportuniste parasitaire. Les parasites concernés peuvent être des protozoaires comme *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, ou des nématodes comme *Strongyloides stercoralis*. Les cibles essentielles de ces parasites sont les poumons, le système nerveux central et l'intestin.

La pneumonie à pneumocystes se présente classiquement sous la forme de fièvre avec toux et dyspnée, associées radiologiquement à des infiltrats diffus interstitiels de type alvéolaire. La toxoplasmose qui peut être une primo-infection ou une infection ancienne réactivée, peut entraîner une encéphalite, avec syndrome pseudotumoral intracérébral retrouvé à la tomодensitométrie, ou une méningite, les patients présentant alors des déficits neurologiques et souvent une hypertension intracrânienne. *Strongyloides* produit un syndrome infectieux très sévère lié à la prolifération incontrôlable du parasite dans l'intestin. La forme larvaire filaire de ce parasite passe à travers la muqueuse intestinale et colonise les poumons, entre autres. La larve transportant de nombreux éléments de la flore bactérienne, elle permet le développement de pneumonies, de méningites ou de septicémies, soit bactériennes soit fongiques, soit les deux.

► Diagnostic

Le diagnostic de pneumocystose pulmonaire est obtenu par lavage broncho-alvéolaire et biopsie transbronchique, parfois même par biopsie chirurgicale. Le diagnostic de toxoplasmose est apporté par les tests sérologiques mais, chez le patient très immunodéprimé, une négativité sérologique ne signifie

pas forcément absence de l'infection, dont le diagnostic peut être alors obtenu à la lecture microscopique de prélèvements tissulaires. *Strongyloides* est mis en évidence par examen du contenu duodénal, des selles ou de prélèvements effectués à partir de n'importe lequel des organes atteints.

► Traitement

La pneumonie à pneumocystes est traitée par le thriméthoprime (*Bactrim*, par exemple) (15-20 mg/kg/j) sur deux semaines. L'iséthionate de pentamidine (*Pentacarinat*) est également efficace (4 mg/kg/j) bien que plus toxique.

La toxoplasmose cérébro-méningée doit être traitée par la pyriméthamine (*Malocide*, *Fansidar*) associée à la sulfadiazine (*Adiazine*, *Flammazine*) pendant plusieurs semaines après la fin du syndrome infectieux ce qui peut correspondre à plusieurs mois de traitement. *Strongyloides* nécessite un traitement par des antihelminthiques comme le thiabendazole et des antibiotiques pour les surinfections bactériennes associées. Enfin, les traitements immunosuppresseurs doivent être arrêtés ou allégés.

URGENCES DIGESTIVES

► Obstruction œsophagienne

Le cancer œsophagien est la principale cause d'obstruction néoplasique de l'œsophage. Il peut arriver que l'obstruction soit liée à une compression extrinsèque comme celle liée à un cancer bronchique à extension médiastinale majeure ou à un lymphome. Les cancers œsophagiens primitifs entraînent une obstruction progressive responsable d'une dysphagie croissante et d'un amaigrissement.

► Diagnostic

Le transit œsophagien montre la sténose, l'éventuelle dilatation d'amont et les irrégularités de la muqueuse. L'endoscopie visualise la tumeur et permet la biopsie. Les lésions compressives extrinsèques ne sont mises en évidence correctement que par l'examen tomodensitométrique.

► Traitement

Une compensation nutritionnelle par voie digestive (sonde nasogastrique quand elle est possible ou jéjunostomie quand l'obstruction est totale) est souhaitable, presque toujours préférable à une hyperalimentation parentérale. Seul le traitement spécifique de la maladie en cause, qu'il soit à visée curative ou palliative, permettra d'améliorer durablement la symptomatologie.

► Occlusion intestinale

Le développement d'une néoplasie intra-abdominale peut conduire à une obstruction intestinale éventuellement associée à une perforation. L'occlusion comme la perforation peut être unique ou multiple, comme souvent dans l'évolution d'un adénocarcinome ovarien, digestif ou mammaire métastatique. Une obstruction colique isolée est en général due à un cancer colique.

En l'absence de néoplasie intra-abdominale évolutive évidente, les autres causes d'occlusion doivent être envisagées (bride, hernie) y compris iatrogènes (iléus

paralytique secondaire aux alcaloïdes de la pervenche ou aux sels de platine, iléite post-radiothérapique à distance du traitement initial).

► Diagnostic

Anorexie, nausées, vomissements, douleurs abdominales, arrêt des matières et des gaz, hyperpéristaltisme abdominal, défense abdominale diffuse, météorisme, conduisent à la réalisation d'un cliché sans préparation de l'abdomen montrant typiquement des niveaux liquides multiples dans des anses dilatées.

► Traitement

Après correction des désordres électrolytiques et mise en place d'une sonde gastrique d'aspiration, la discussion porte sur l'indication opératoire qui est formelle pour les obstructions complètes. Cependant, dans le cas de maladies intra-abdominales très étendues, la chirurgie est souvent peu efficace y compris sur le ou les obstacles mécaniques. Le traitement symptomatique palliatif de l'inconfort peut être préférable.

Dans le cas de séquelles thérapeutiques tardives, iléales ou coliques, l'intervention chirurgicale ne doit être pratiquée qu'en dernier recours après un traitement médical bien conduit.

► *Hémorragie digestive*

Il est rare qu'une néoplasie par elle-même entraîne une hémorragie digestive suffisamment importante pour constituer une menace vitale immédiate. Le plus souvent il s'agit d'une pathologie associée, comme un ulcère peptique, une gastrite médicamenteuse, une hémorragie en nappe due à une thrombocytopénie, des varices œsophagiennes. Les hémorragies basses peuvent être liées à des diverticules coliques, une angiodysplasie ou une colite hémorragique.

► Diagnostic

L'endoscopie constitue le meilleur moyen pour mettre en évidence la source du saignement, bien qu'elle soit parfois difficile à réaliser lors de saignements profus.

L'angiographie est très utile pour topographier un saignement colique massif en particulier chez un patient en situation hémodynamique instable pour lequel une endoscopie pourrait devenir dangereuse.

► Traitement

Le traitement d'urgence comporte un remplissage volumique complété de transfusions. Une coagulopathie associée doit être corrigée si cela est possible. Les hémorragies gastroduodénales nécessitent un traitement par antagonistes des récepteurs H_2 (cimétidine, ranitidine) et des antiacides. L'électrocoagulation ou la photocoagulation laser au cours de l'endoscopie peuvent être réalisées en cas de haut risque de nouveau saignement.

Le traitement des varices œsophagiennes peut faire appel à la compression par ballon intra-œsophagien et/ou à la sclérose veineuse per endoscopique. L'injection spécifique d'angiopressine lors d'une artériographie pour hémorragie intestinale peut être efficace, le plus souvent suivie d'une résection segmentaire chirurgicale. Pour les cancers rectaux évolués, il est possible de proposer soit une irradiation concentrée quand elle est possible, soit une électrocoagulation intraluminaire.

■ **Ascite**

L'ascite maligne est une situation clinique fréquente qui peut parfois entraîner un inconfort majeur pour les patients. Habituellement, l'ascite complique l'évolution d'une néoplasie ovarienne, mammaire ou digestive. Deux mécanismes peuvent concourir à la formation de l'épanchement péritonéal : blocage du réseau lymphatique sous-diaphragmatique et/ou exsudation directe par les implants tumoraux séreux. Les symptômes associent anorexie, nausées, inconfort abdominal, dyspnée quand l'épanchement est très volumineux.

■ **Diagnostic**

L'examen clinique est très souvent suffisant pour affirmer le diagnostic d'ascite, confirmée facilement par l'échographie voire la tomodensitométrie qui recherche en outre un syndrome tumoral intra-abdominal ou hépatique.

Il est parfois nécessaire d'effectuer une ponction avec examen cytologique du liquide pour confirmer le caractère néoplasique de l'épanchement.

■ **Traitement**

Le meilleur traitement de l'ascite néoplasique est représenté par le traitement de la néoplasie en cause. La ponction décompressive est souvent indispensable, mais sa répétition entraîne une déperdition protéique importante. Il peut être utile de prescrire des spironolactones. Un *shunt* péritonéo-veineux peut être efficace chez certains patients sélectionnés en l'absence d'insuffisance cardiaque ou rénale.

■ URGENCES UROLOGIQUES

■ **Uropathie obstructive**

La compression ou l'obstruction progressive des voies urinaires par un syndrome tumoral entraîne une insuffisance rénale. L'obstruction urétérale est en général due à des cancers génito-urinaires (col, corps, vessie, prostate). Une compression urétrale est le plus souvent liée à un cancer prostatique, parfois au rare cancer urétral primitif. L'insuffisance rénale obstructive se développe à bas bruit, avec un minimum de signes cliniques pendant longtemps.

■ **Diagnostic**

L'hydronéphrose est facilement mise en évidence par l'échographie, le site et l'origine de l'obstruction par l'examen TDM et/ou par la cystoscopie ou la pyélographie rétrograde.

L'hypertrophie prostatique est retrouvée au TR, l'impossibilité du sondage vésical suggérant une obstruction urétrale.

■ **Traitement**

La néphrostomie percutanée soulage l'hyperpression d'amont, peut permettre une opacification antérograde et éventuellement la mise en place d'une prothèse endo-urétérale. L'obstruction urétrale infranchissable conduit à une cystostomie suprapubienne. La chirurgie d'exérèse tumorale peut libérer les voies urinaires, mais dans de nombreux cas, seule une chirurgie de dérivation sera possible.

► **Hématurie**

Des hématuries graves peuvent compliquer l'évolution d'un cancer de la vessie, du rein ou plus rarement d'une néoplasie pelvienne envahissant la vessie. Par ailleurs, l'administration de cyclophosphamide (hautes doses) ou d'ifosfamide peut entraîner l'apparition d'hématuries graves, en raison de la concentration urinaire de dérivés toxiques pour la muqueuse urothéliale. Enfin, en dehors de toute évolution néoplasique, l'irradiation pelvienne en particulier associée à la curiethérapie peut entraîner une cystite hématurique récidivante survenant plusieurs mois après le traitement, rarement très abondante.

► **Diagnostic**

Les patients présentent des douleurs sus-pubiennes, une pollakiurie ou une rétention urinaire, l'émission de sang avec caillots. Le saignement peut être suffisamment important pour justifier une compensation sanguine. Il est nécessaire de rechercher une infection associée.

► **Traitement**

Hydratation vigoureuse par voie veineuse, diluant les urines, couplée à un sondage vésical lors d'obstruction du méat vésical par des caillots.

Lors d'une tumeur endovésicale hémorragique, électrocoagulation sous endoscopie et résection transurétrale permettent le plus souvent d'obtenir l'hémostase. On peut également réaliser l'instillation endovésicale d'hémostatiques, emboliser les vaisseaux vésicaux, où réaliser une irradiation pelvienne concentrée hémostatique. La cystite hémorragique iatrogène due à la chimiothérapie peut être prévenue par une hyperhydratation suffisante et l'administration de mesna. Quand elle survient, il est alors utile de recourir à des instillations endovésicales de formol et à des lavages vésicaux répétés.

La cystite hémorragique postradique bénéficie d'une hyperhydratation *per os*, d'électrocoagulations endovésicales et dans les formes graves d'embolisation sélective.

► URGENCES RESPIRATOIRES

► **Épanchement pleural**

La plupart des épanchements pleuraux survenant au décours de l'évolution d'une néoplasie sont dus au développement de cellules tumorales au niveau des feuillets pleuraux eux-mêmes, beaucoup plus rarement en raison d'un blocage tumoral de la circulation lymphatique thoracique. Les cancers du sein, du poumon et les lymphomes représentent 75 % des étiologies des pleurésies malignes. Les épanchements de grande abondance entraînent une gêne respiratoire majeure justifiant un soulagement rapide.

► **Diagnostic**

Les symptômes associent dyspnée, toux peu ou pas productive, oppression thoracique plus ou moins douloureuse. À l'examen, on retrouve une diminution du murmure vésiculaire et une matité.

Les épanchements pleuraux ne sont radiologiquement visibles que quand ils ont une certaine importance, un cliché en décubitus latéral pouvant confirmer la liberté de la cavité pleurale.

La ponction pleurale soulage le patient et permet une analyse cytologique confirmant le diagnostic de malignité dans trois quarts des cas. Quand la cytologie est négative et que l'épanchement a les caractères d'un exsudat (LDH > 200 , rapport épanchement sang $> 0,6$ pour les LDH et $> 0,5$ pour les protéines), une biopsie pleurale sous pleuroscopie est nécessaire.

► Traitement

La ponction pleurale évacuatrice soulage immédiatement les patients, mais en l'absence de traitement efficace de la néoplasie, l'épanchement va se reconstituer en quelques jours.

La création d'une synéchie pleurale par talquage sous pleuroscopie peut empêcher le renouvellement de l'épanchement. Le traitement spécifique de la néoplasie en cause reste le meilleur moyen pour tarir l'épanchement.

► **Obstruction respiratoire haute**

Une obstruction néoplasique respiratoire haute peut survenir à n'importe quel endroit de la région sus-glottique à la carène. L'obstruction peut être endoluminale ou par compression extrinsèque. Les étiologies les plus fréquentes sont les cancers bronchiques, les lymphomes, parfois les cancers thyroïdiens ou ORL. L'obstruction peut se compliquer à tout moment d'un syndrome asphyxique grave.

► Diagnostic

Les patients présentent une dyspnée sévère, un tirage inspiratoire avec *wheezing*. On retrouve le plus souvent une tachypnée avec un creusement inspiratoire sus-sternal et sus-claviculaire.

Le cliché radiographique du thorax peut montrer une masse médiastinale supérieure avec déviation et compression de la lumière trachéale. La réalisation d'une TDM est dans ces circonstances peu appropriée. Le diagnostic peut être apporté par biopsie transpariétale ou bronchoscopie ventilée, mais dans certains cas l'état clinique est tel qu'un traitement doit être décidé sans preuve anatomopathologique.

► Traitement

L'oxygénothérapie et la corticothérapie sont les deux mesures d'urgence. En cas d'obstacle laryngé isolé une trachéotomie peut être indispensable.

Le traitement spécifique le plus efficace est l'irradiation sous forme de deux à trois séances de 3 à 4 Gy chacune, suivies d'un protocole classique dépendant de l'étiologie.

La désobstruction endobronchique peut être complétée par le laser perbronchoscopique, la photothérapie dynamique ou la curiethérapie endobronchique à haut débit de dose.

La chimiothérapie n'est envisageable que s'il s'agit d'une tumeur très chimio-sensible comme un lymphome, une tumeur dysembryonnaire ou un carcinome anaplasique à petites cellules.

► URGENCES NEUROLOGIQUES

► **Hypertension intracrânienne**

L'élévation de la pression intracrânienne peut compliquer l'évolution d'une tumeur endocérébrale primitive ou secondaire. Le plus souvent le syndrome

expansif est intraparenchymateux bien que les méningites carcinomateuses puissent s'accompagner également d'hypertension intracrânienne (HTIC). L'hyperpression menace la perfusion sanguine cérébrale et fait courir le risque d'engagement d'une partie du parenchyme cérébral soit sous la faux cérébrale soit dans le trou occipital.

Chez l'adulte, les tumeurs cérébrales sont le plus souvent secondaires à un mélanome, un cancer du poumon, du sein, du rein ou du tube digestif. Les tumeurs primitives sont essentiellement des gliomes de malignité variable. Les métastases méningées sont le plus souvent secondaires aux leucémies et aux lymphomes mais peuvent se voir dans les cancers du sein ou du poumon.

■ Diagnostic

Les symptômes d'HTIC associent céphalées, vomissements, troubles visuels, diplopie, confusion et troubles de la vigilance. Les céphalées sont classiquement plus marquées le matin au réveil, augmentées par la toux et soulagées par les vomissements. Les signes d'examen sont : l'œdème papillaire bilatéral (50 % des cas), une rigidité cervicale postérieure en cas de participation méningée. Des déficits neurologiques focalisés dépendent de l'implantation tumorale. Un début d'engagement s'accompagne de paralysies des paires crâniennes, d'une hypertension systémique et d'une bradycardie.

Un examen TDM ou IRM est nécessaire en urgence, montrant souvent une dilatation ventriculaire en cas d'obstacle médian, un œdème périventriculaire ou un syndrome de masse prenant le contraste avec œdème péri-lésionnel. La ponction lombaire est contre-indiquée dans ces circonstances en raison du risque d'engagement.

Le diagnostic de méningite carcinomateuse suppose une preuve cytologique avec les précautions précédemment décrites. L'IRM avec gadolinium est par ailleurs très performante pour mettre en évidence des localisations méningées tumorales.

■ Traitement

Les corticostéroïdes doivent être administrés rapidement pour réduire l'œdème avec une efficacité quasi constante.

Les patients présentant un engagement doivent être intubés pour permettre une ventilation assistée et doivent recevoir des anti-œdémateux puissants comme le mannitol (1 à 2 g/kg toutes les 4 à 6 heures).

En cas de dilatation ventriculaire, la pose chirurgicale d'une valve externe, le plus souvent ventriculopéritonéale, est le geste le plus efficace à moyen terme.

L'irradiation est réalisée pour les métastases cérébrales multiples, la chirurgie, quand elle est possible, pour les tumeurs primitives ou les métastases uniques survenant tardivement après le traitement de la tumeur initiale, par ailleurs elle-même contrôlée. La chirurgie est en règle suivie d'une irradiation.

La chimiothérapie joue un rôle mineur dans ces circonstances bien que les méningites carcinomateuses soient traitées avec efficacité par injections intrathécales de médicaments cytotoxiques (méthotrexate, cytosine arabinoside, par exemple).

■ Compression médullaire

Il est capital de reconnaître les premiers symptômes d'une compression médullaire pour éviter la constitution d'un tableau complet qui en quelques heures deviendra très partiellement réversible malgré la décompression. Le plus souvent la compression médullaire est due à un syndrome métastatique extradural (sein, poumon, prostate, lymphome, rein, plasmocytome multiple) soit d'origine vertébrale soit sans participation osseuse. Les tumeurs primitives de la moelle

épineière sont des affections rares. Le siège le plus fréquent est dorsal (70 %) puis lombaire (20 %) et enfin cervical (10 %).

► Diagnostic

Le premier signe est quasi constamment la douleur postérieure avec souvent irradiation radiculaire. Ensuite surviennent des paresthésies puis des parésies des membres en particulier inférieurs. Une raideur vertébrale est habituelle, l'élévation des membres tendus pouvant déclencher la douleur radiculaire (tableau 16.I). La symptomatologie déficitaire dépend du siège de la compression.

Les clichés standards de la colonne vertébrale montrent souvent une lyse osseuse ou une déformation en particulier du mur vertébral postérieur. L'examen IRM est d'une grande sensibilité pour explorer la moelle épinière et situer le siège de la compression ; à défaut, une myélographie sous TDM sera pratiquée. Lors de ces examens un prélèvement du LCR sera effectué pour examen cytologique.

Tableau 16.I. Signes cliniques lors d'une compression médullaire

Signe/déficit	Moelle	Cône médullaire	Queue de cheval
Force musculaire	Déficit symétrique profond	Déficit symétrique variable	Déficit asymétrique souvent discret
Réflexes tendineux	Augmentés ou absents	Rotuliens augmentés, achilléens diminués	Diminués
Réflexe plantaire	En extension	En extension	En flexion
Sensibilité	Déficitaire symétrique au niveau lésionnel	Déficitaire symétrique en selle de cheval	Asymétrique radiculaire
Sphincters	Rétentionnels	Incontinents	Éventuellement normaux
Évolutivité	Rapide	Variable	Variable

► Traitement

Les corticoïdes doivent être administrés à hautes doses pour réduire l'œdème compressif.

La laminectomie décompressive est une indication d'urgence formelle quand une preuve histologique doit être obtenue, ou quand la compression survient en territoire irradié, ou quand la symptomatologie s'aggrave en cours d'irradiation. Par ailleurs, si le patient est porteur d'une tumeur peu radiosensible ou si l'histoire clinique immédiate est en faveur d'une aggravation rapide des symptômes, une laminectomie sera également réalisée. Enfin, si les explorations radiologiques montrent une grande destruction osseuse lytique, la chirurgie décompressive peut être indiquée, alors premier temps d'une consolidation orthopédique. Chaque fois la chirurgie sera suivie d'irradiation.

Dans les autres cas, l'irradiation est le traitement indiqué : tumeurs radiosensibles (lymphomes, par exemple), lésions situées sous le cône médullaire, évolution lente des symptômes, contre-indications médicales à la chirurgie. La chimiothérapie doit être envisagée en cas de tumeur sensible ne pouvant à l'évidence pas bénéficier de chirurgie et/ou de radiothérapie. Soixante à 70 % des patients traités avant la constitution d'un tableau neurologique déficitaire sont ensuite capables de marcher. Seuls 5 % en sont capables s'ils ont été traités en situation déficitaire constituée.

URGENTES OCULAIRES

L'orbite peut être le siège de localisations métastatiques (le plus souvent sein, mélanome ou poumon) ou lymphomateuses. Dans certains cas, il s'agit de l'envahissement direct à partir d'une tumeur sinusienne ou nasopharyngée. Les tumeurs orbitaires primitives sont rares chez l'adulte. Dans tous les cas, le risque est la dégradation rétinienne et nerveuse avec cécité secondaire.

Diagnostic

Les symptômes habituels associent diplopie, douleur orbitaire, baisse de l'acuité visuelle et exophtalmie.

L'examen ophtalmologique retrouve un déplacement oculaire et une ophtalmoplégie. L'exploration TDM ou IRM confirme le syndrome tumoral endo-orbitaire et peut guider une biopsie, nécessaire en cas de doute étiologique.

Traitement

Une irradiation en urgence associée aux corticoïdes est indiquée pour éviter la cécité et diminuer la douleur. La chimiothérapie n'est envisageable que pour les lymphomes.

Chaque fois que cela est possible, le cristallin doit être épargné, mais le risque de cataracte ne doit en aucun cas faire discuter l'indication d'irradiation décompressive.

Métastases et maladie métastatique¹

17

N. DALY-SCHVEITZER

- ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE
- ÉTAPES DE L'EXTENSION METASTATIQUE
- DÉTECTION ET DIAGNOSTIC
- PRINCIPES DE TRAITEMENT
- CONCLUSION

La caractéristique essentielle de l'évolution d'une tumeur maligne est sa capacité potentielle à être à l'origine d'une dissémination cellulaire à distance du site initial. Cette éventualité, éminemment variable suivant le type, le siège et le volume des tumeurs, concerne cependant environ 50 % des patients, soit d'emblée, soit au cours de la période post-thérapeutique initiale.

ÉPIDÉMIOLOGIE ET ÉTIOLOGIE

Les organes sièges de localisations métastatiques sont essentiellement les os, les poumons, le cerveau et le foie (tableau 17.I).
Chaque pathologie tumorale présente cependant, en fonction de sa nature histologique et de son siège anatomique, un risque métastatique particulier pour tel ou tel organe « cible ». Ainsi, les cancers développés à partir de glandes endocrines (prostate, thyroïde) ou apparentées (sein, rein) présentent un risque élevé de métastases osseuses. Les cancers digestifs ont naturellement un risque prééminent de localisations secondaires hépatiques. Les cancers du poumon ou du sein sont responsables de localisations fréquemment osseuses, cérébrales et hépatiques. Toutefois, les routes vasculaires sanguines et lymphatiques sont largement interconnectées, l'atteinte de l'une n'étant pas exclusive de l'autre. Ainsi, l'extension ganglionnaire peut être considérée comme un indicateur du risque métastatique hémotogène, le prélèvement chirurgical des aires ganglionnaires de drainage d'une tumeur primitive ayant parfois pour seul but de situer le risque métastatique en l'absence de signes évidents de métastases (cancer du sein et évidemment axillaire par exemple).

Tableau 17.I. Localisations métastatiques les plus fréquentes en fonction du site tumoral primitif

Tumeur primitive	Localisations métastatiques les plus fréquentes
Adénocarcinome rénal	Poumon, os
Adénocarcinomes digestifs	Foie, poumon

1. Item n° 157. Tumeurs du poumon, primitives et secondaires.
Item n° 154. Tumeurs des os, primitives et secondaires. Tumeurs du foie.

Suite du tableau 17.I. ➤

Adénocarcinome prostatique	Os
Carcinome anaplasique pulmonaire	Cerveau, foie, moelle osseuse, surrénale
Mélanome cutané	Foie, cerveau, poumon
Neuroblastome	Foie
Adénocarcinome mammaire	Os, cerveau, poumon, foie, surrénale
Adénocarcinome thyroïdien différencié	Os, poumon

ÉTAPES DE L'EXTENSION METASTATIQUE

La constitution d'une extension métastatique, lymphatique ou sanguine, est un processus biologique complexe faisant appel à une succession d'étapes, toutes n'étant pas parfaitement connues.

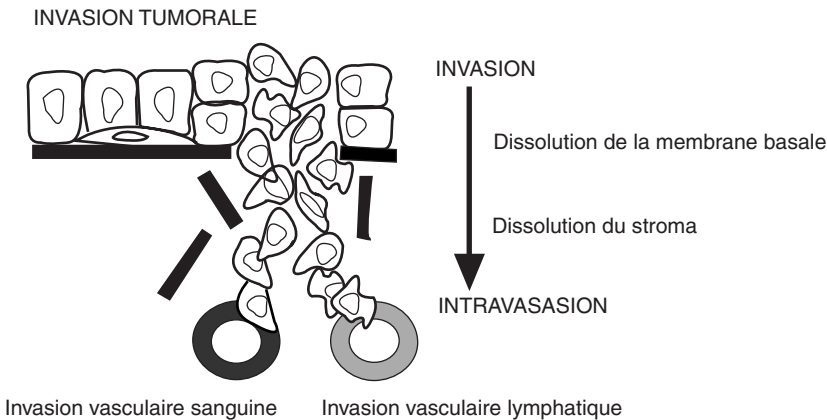
■ Invasion

La première étape est constituée par l'invasion tumorale, propriété caractéristique des populations néoplasiques malignes qui sont capables d'infiltrer les barrières naturelles et les parois vasculaires (fig. 17.1), essentiellement grâce à l'action d'enzymes protéolytiques qu'elles sécrètent elles-mêmes ou dont elles provoquent la sécrétion par le tissu sain environnant (fig. 17.2).

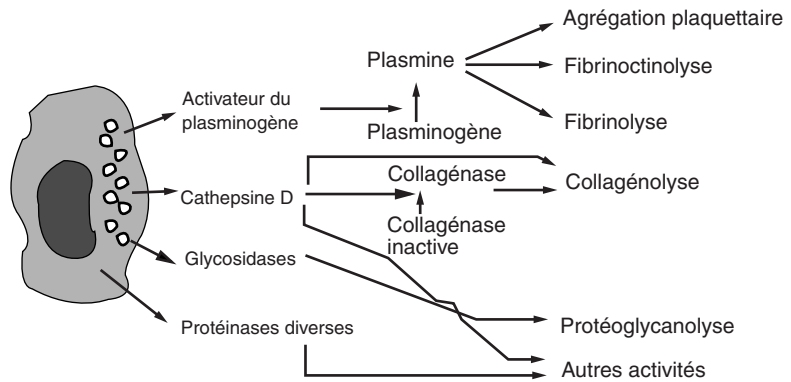
Ces enzymes favorisant l'invasion tumorale sont activées par des médiateurs chimiques cellulaires et rentrent souvent en jeu dans les mécanismes biologiques de la coagulation sanguine avec laquelle les mécanismes métastatiques entretiennent des rapports étroits, aussi bien lors de l'invasion tumorale locale que lors de l'arrêt des cellules tumorales dans les organes cibles.

L'invasion locale est le fruit de plusieurs autres phénomènes expérimentalement bien connus comme l'augmentation de la pression intratumorale, l'augmentation de la motilité cellulaire avec perte de la cohésion intercellulaire.

➤ Fig. 17.1. Extension intravasculaire des cellules tumorales. ➤



► **Fig. 17.2.** Enzymes protéolytiques sécrétés par les cellules néoplasiques (exemples). ►



► Extension intravasculaire

L'extension cellulaire intravasculaire a pu être expérimentalement quantifiée, voisine de $3 \text{ à } 4 \times 10^4$ cellules par gramme de tumeur par 24 heures. Cette perte cellulaire est en fait très variable suivant les tumeurs (5 à 50 %), pouvant aller jusqu'à la diminution de volume des tumeurs primitives.

Le passage intravasculaire des cellules tumorales entraîne une très grande perte cellulaire, mais seule une très faible proportion est susceptible d'entraîner la formation de métastases. Cette destruction cellulaire est d'origine mécanique mais surtout immunologique, les caractéristiques d'antigénicité tumorale étant déterminantes. Ainsi, si une tumeur est fortement antigénique, les possibilités métastatiques restent faibles, même s'il existe une invasion vasculaire. En revanche, si une tumeur est faiblement antigénique, ses possibilités métastatiques sont logiquement importantes.

Dans tous les cas, le processus métastatique présente un rendement très faible. Ainsi, on a pu évaluer à 10^7 à 10^9 par jour le nombre de cellules tumorales présentes dans la veine rénale d'un patient porteur d'un adénocarcinome rénal ou, expérimentalement, à 10^6 cellules par jour les cellules tumorales dans la veine efférente d'un carcinome ovarien de la rate. Ces chiffres sont bien supérieurs à la fréquence réelle des localisations métastatiques, montrant que le processus a un rendement très faible estimé expérimentalement à moins de 1 % lors de l'injection IV de cellules tumorales autologues chez les murins.

► Formation des métastases

La phase décisive de la survenue de métastases est représentée par l'arrêt cellulaire dans la vascularisation d'un organe cible. L'essentiel du phénomène est résumé par la création d'un amalgame entre les cellules tumorales et les éléments constitutifs de l'hémostase (fibrine, plaquettes) avant la migration transendothéliale des cellules tumorales vers le parenchyme adjacent (fig. 17.3 et tableau 17.II).

► **Fig. 17.3.** Diffusion métastatique vasculaire. ►

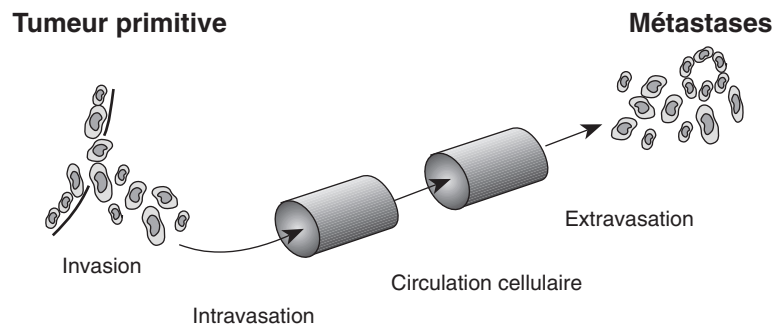


Tableau 17.II. Étapes et mécanismes probables de la cascade métastatique

Étapes	Mécanismes probables
Initiation tumorale	Agression carcinogénétique, activation oncogénique (H-ras, N-myc), réarrangement chromosomique
Promotion et progression	Instabilité génétique, amplification génique, action des gènes promoteurs associés et des hormones
Prolifération incontrôlée	Facteurs de croissance autocrines, récepteurs aux hormones de l'hôte (œstrogènes)
Angiogenèse	Multiples facteurs angiogénétiques comprenant des facteurs de croissance connus
Invasion locale des tissus, des vaisseaux sanguins et lymphatiques	Attraction chimique sérique, facteurs autocrines de mobilité, récepteurs de liaison, dégradation enzymatique
Circulation cellulaire tumorale, arrêt et extravasation	Agrégation homotypique ou hétérotypique des cellules tumorales
Adhérence à l'endothélium	Interaction entre les cellules tumorales et la fibrine, les plaquettes et les facteurs de la coagulation, adhésion aux récepteurs de type RGD
Rétraction de l'endothélium	Facteurs plaquettaires, facteurs tumoraux
Adhésion à la membrane basale	Récepteurs membranaires cellulaires à la laminine et à la thrombospondine
Dissolution de la membrane basale	Protéases, collagénase type IV, héparanase, cathepsines
Locomotion	Facteurs autocrines de motilité, facteurs de chimiotactisme
Formation de colonies dans le site secondaire	Récepteurs cellulaires pour les facteurs de croissance du tissu hôte, facteurs d'angiogenèse
Libération des mécanismes de défense de l'hôte et résistance au traitement	Résistance aux macrophages, aux cellules NK et T activées, répression de l'expression des antigènes tumoraux, amplification des gènes de la Multi-Drug Resistance (MDR)

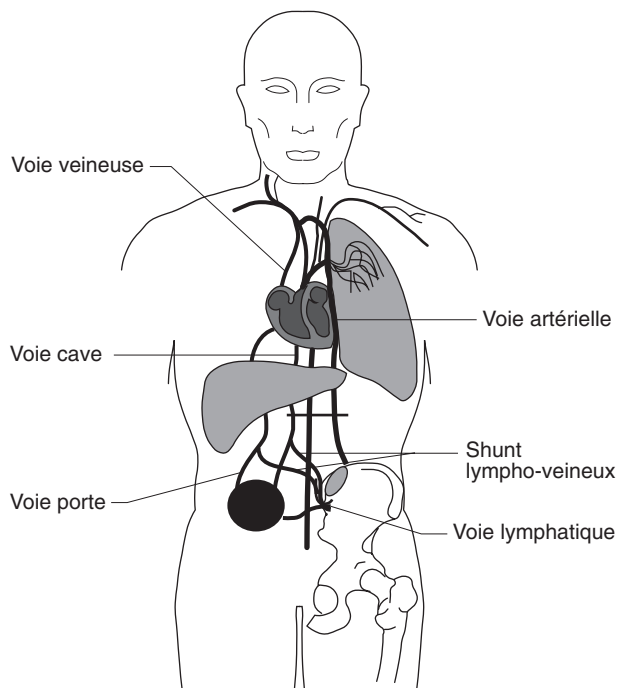
Expérimentalement, les médicaments anticoagulants sont susceptibles de diminuer la fréquence de la constitution métastatique pour un nombre constant de cellules tumorales injectées.

Enfin l'installation et la pénétration des cellules tumorales dans le tissu hôte sont facilitées par les mouvements cellulaires pseudo-amibiens ou actifs et la création d'une néovascularisation d'emprunt. Bon nombre de cellules tumorales sont susceptibles de créer alors leur propre réseau vasculaire par la sécrétion d'un *Tumoral Angiogenesis Factor* (TAF).

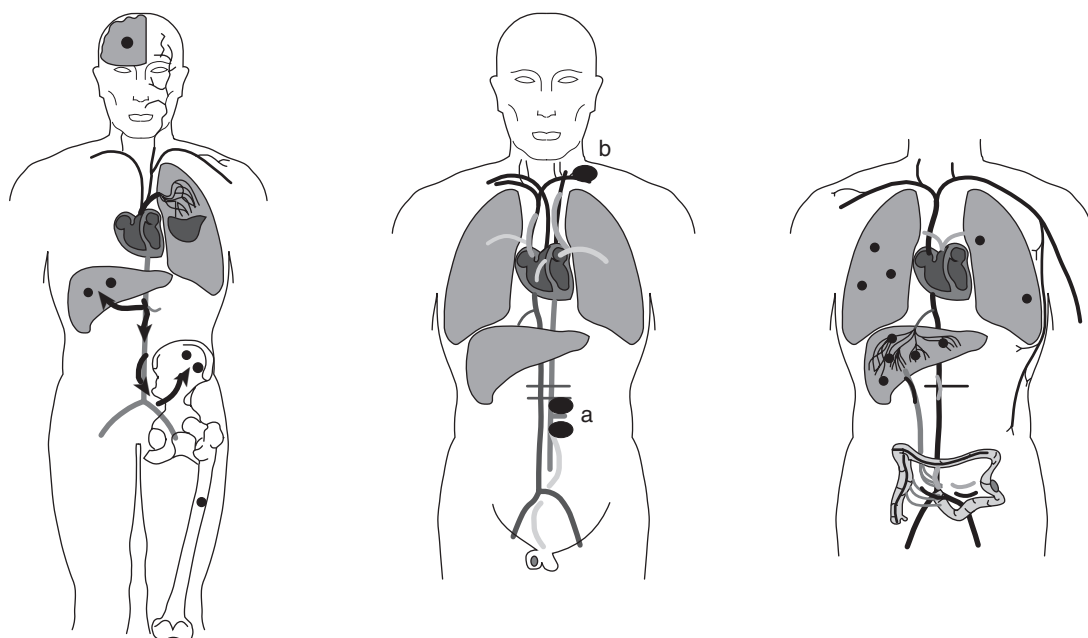
L'ensemble des phénomènes de formation métastatique pose le problème de l'existence de mécanismes passifs mécaniques et/ou de mécanismes actifs, les cellules tumorales « choisissant » de façon sélective l'organe siège de la métastase.

Les conséquences du drainage lymphoveineux anatomique sur la topographie métastatique sont claires et bien connues (fig. 17.4 et 17.5). Il faut cependant noter que les *shunts* lymphoveineux sont fort nombreux expliquant que l'extension ganglionnaire tumorale, bien qu'initiale, soit souvent un index prédictif de la dissémination hématogène. Par ailleurs, certaines particularités anatomiques, comme le réseau veineux prévertébral à basse pression, expliquent des topographies métastatiques électives, les localisations osseuses vertébrales du cancer prostatique, par exemple.

► **Fig. 17.4.** Voies vasculaires anatomiques de la dissémination métastatique. ►



► **Fig. 17.5.** Exemples d'extension métastatique principale en fonction du site tumoral primitif. ►



Cancer pulmonaire : drainage lymphoveineux pulmonaire avant diffusion par la voie artérielle générale

Cancer testiculaire : voie lymphatique préférentielle (a) avant passage dans la circulation sanguine générale (b)

Cancer colique : voie veineuse porte préférentielle, voie lymphatique mésentérique, passage dans la circulation générale

► **Tropisme métastatique**

L'hypothèse d'une sélection biologique dans l'apparition des métastases est hautement probable, fortement suggérée par de multiples données expérimentales. Ainsi, les cellules de métastases pulmonaires de tumeurs expérimentales, une fois excisées et réinjectées, augmentent leurs capacités à faire naître des colonies pulmonaires au fil des excisions et des réinjections. Le tropisme organique de la dissémination métastatique est différent d'un type tumoral à l'autre et fait à l'heure actuelle l'objet d'hypothèses :

- dissémination homogène dans tous les organes, mais développement uniquement dans certains sous l'influence de facteurs de croissance ou d'hormones, présents dans les organes cibles préférentiels ;
- adhésion préférentielle des cellules tumorales circulantes sur la surface endothéliale de l'organe cible (suppose des déterminants cellulaires spécifiques de l'endothélium en question) ;
- cellules tumorales sensibles à un chimiotactisme exercé par des substances solubles diffusant hors de l'organe cible et capable de favoriser l'agrégation cellulaire et son embolisation dans cet organe cible.

L'étude des différentes populations cellulaires constitutives d'une tumeur montre qu'il existe des différences génotypiques plus ou moins marquées qui feraient que seule une partie de la population tumorale a les capacités de deve-

nir métastatique. Par ailleurs, l'état de réactivité immunologique de l'hôte influence fortement les possibilités métastatiques, les tumeurs survenant chez les patients en état de déficit immunitaire étant en règle plus agressives et plus rapidement métastatiques (sida, par exemple).

Les différents traitements cancérologiques ont tous été suspectés de faciliter la dissémination métastatique :

- la chirurgie lors de la manipulation tumorale ;
- la radiothérapie par suppression du tissu lymphoïde ;
- la chimiothérapie par immunosuppression chronique.

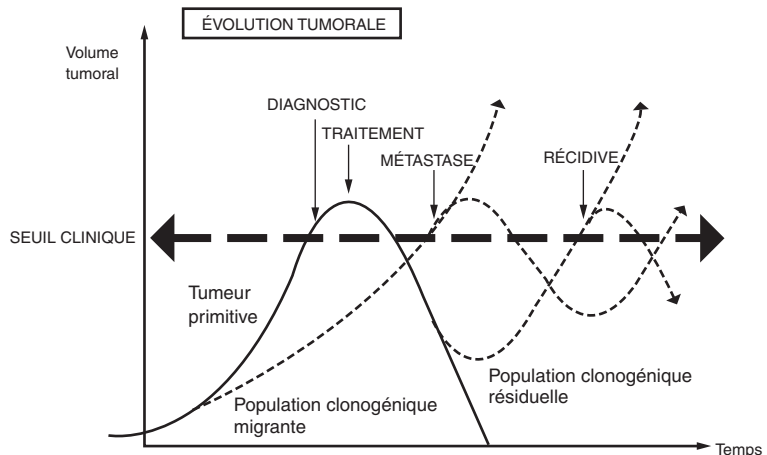
Il n'a jamais été apporté la preuve de ces hypothèses y compris pour ce qui est des techniques de cytoponction diagnostique initiale.

DÉTECTION ET DIAGNOSTIC

La connaissance des voies anatomiques de dissémination et des tropismes particuliers de chaque type tumoral permet de focaliser l'attention diagnostique sur des organes cibles privilégiés.

La survenue clinique d'une extension métastatique constitue un élément déterminant du pronostic d'une affection néoplasique, synonyme de létalité à terme dans la plupart des cas. Cependant, leur existence biologique est bien antérieure à leur diagnostic, puisque, hormis celles qui peuvent être nées d'une récurrence locale de la tumeur primitive, elles existent le jour du diagnostic de la maladie initiale (fig. 17.6).

► **Fig. 17.6.** Chronologie d'apparition des métastases. ►



Toutefois la recherche systématique de métastases occultes accompagnant une tumeur apparemment isolée constitue un objectif malheureusement rarement atteint, compte tenu de l'absence de moyens efficaces pour faire le diagnostic d'agrégats cellulaires métastatiques qui ne deviendront que secondairement accessibles aux moyens de détection diagnostique. Seules les maladies s'accompagnant d'une perturbation biologique spécifique (marqueurs tumoraux) peuvent faire l'objet d'une évaluation plus performante, en remarquant cependant qu'il est alors impossible de topographier le lieu de l'extension

métastatique et donc de proposer un traitement autre qu'une thérapeutique générale.

Ainsi, la connaissance du risque métastatique statistique à partir d'une situation locale ou locorégionale donnée remplacera le plus souvent la mise en évidence objective des métastases redoutées. Il existe en revanche de nombreux moyens de mise en évidence des localisations métastatiques patentes.

Dans tous les cas, l'opiniâtreté de la recherche de localisations métastatiques doit être mise en regard des possibilités thérapeutiques curatives si le syndrome métastatique est avéré : seules certaines pathologies relativement rares (tumeurs testiculaires, lymphomes malins, certaines tumeurs de l'enfant, par exemple) restent curables en phase de dissémination métastatique.

■ **Métastases pulmonaires**

Elles sont parmi les éventualités métastatiques les plus fréquentes, peut-être en partie parce que les poumons sont d'exploration iconographique facile, mais surtout parce qu'ils constituent un filtre capillaire efficace.

Les clichés pulmonaires standards de face et éventuellement de profil peuvent faire le diagnostic de localisations métastatiques de l'ordre du centimètre à condition qu'elles soient suffisamment éloignées des régions médiastino-hilaires où le seuil de perception augmente.

Les tomographies pulmonaires et surtout la tomodensitométrie thoracique avec produit de contraste et « fenêtres » parenchymateuses limitent le seuil de perception à moins de 0,5 cm. Cependant, plus le seuil de perception radiologique diminue, plus le nombre de faux positifs augmente obligeant à une grande prudence d'interprétation. L'exploration radiologique fine systématique des plages pulmonaires est utile dans l'évaluation initiale de maladies à très haut risque de localisations pulmonaires secondaires : tumeurs testiculaires, sarcomes des os ou des parties molles, tumeurs du rein, mélanomes.

La bronchoscopie avec aspiration et biopsies systématiques des éperons bronchiques permet souvent d'apporter un diagnostic indirect des localisations associées aux nodules ronds vus sur les clichés et souvent trop distaux pour être directement accessibles lors de l'endoscopie.

Le diagnostic de nature d'un nodule pulmonaire isolé peut bénéficier d'une cytoponction transbronchique ou surtout transpariétale directe à l'aiguille fine lors d'une tomodensitométrie. Par ailleurs, la réalisation d'une scintigraphie TEP est aujourd'hui reconnue comme l'examen le plus performant pour prédire la nature d'un nodule parenchymateux pulmonaire isolé.

■ **Métastases osseuses**

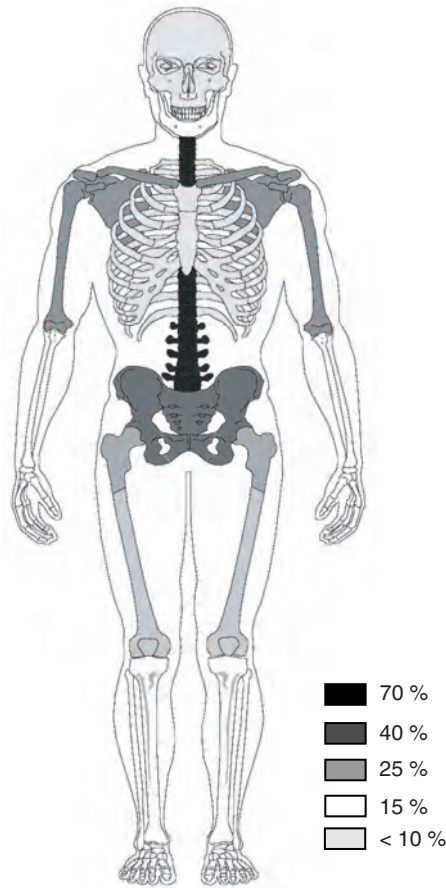
Les séries autopsiques montrent environ 30 % de localisations osseuses réparties entre les vertèbres, 69 %, le pelvis, 41 %, le fémur (tête), 25 %, le crâne, 14 % (fig. 17.7).

L'origine des tumeurs donnant des métastases osseuses est par ordre de fréquence décroissante : le sein, 70 %, le poumon, 33 %, le rein, 24 %, le rectum, 13 %, le pancréas, 13 %, l'estomac, 11 %, le côlon, 10 %, l'ovaire 9 %.

Le mécanisme d'apparition des métastases osseuses est complexe, mais il semble acquis que le développement initial des localisations secondaires se fasse dans la moelle rouge de l'os qui présente un lacis capillaire très riche propice à l'arrêt et au développement des cellules néoplasiques. D'autres mécanismes faisant appel à des phénomènes de chimiotactisme parfois hormonodépendants concourent au développement des métastases et à la destruction osseuse caractéristique.

► **Fig. 17.7.** Topographie préférentielle des métastases osseuses. ►

FRÉQUENCE RELATIVE DES LOCALISATIONS MÉTASTATIQUES
OSSEUSES DES TUMEURS SOLIDES DE L'ADULTE



La scintigraphie osseuse aux polyphosphates marqués par le technétium 99 m, constitue la méthode la plus sensible dans la recherche de localisations osseuses métastatiques. Il faut cependant remarquer que l'isotope ne se fixe que sur les ostéoblastes normaux et pas sur les cellules tumorales métastatiques, seules les métastases responsables d'une réaction ostéoblastique normale étant capables de créer une hyperfixation scintigraphique détectable.

Les anomalies scintigraphiques sont en règle générale précédentes des anomalies radiologiques (environ six mois). Cependant, de nombreuses pathologies osseuses non tumorales sont responsables d'hyperfixations scintigraphiques : maladies métaboliques, traumatismes, infections et maladies rhumatismales inflammatoires ou dégénératives bénignes. Ceci entraîne un taux élevé de faux positifs justifiant un examen initial de référence dans les cancers ostéophiles (sein, prostate, thyroïde).

Les radiographies osseuses ne sont vraiment utiles que focalisées sur les anomalies scintigraphiques précédentes. Si les anomalies radiologiques sont plus tardives que les hyperfixations scintigraphiques, elles sont cependant plus spécifiques de localisations métastatiques. La confrontation des scintigraphies et des clichés centrés améliore considérablement la performance diagnostique de chacune des techniques, éventuellement complétées par la TDM montrant des modifications tumorales endo-osseuses.

La biopsie osseuse peut être utile, dirigée sur les anomalies précédentes, réalisée soit par méthode transcutanée soit par abord chirurgical. C'est le seul moyen de trancher entre pathologie tumorale et maladie bénigne, en particulier en cas d'anomalie osseuse unique.

■ **Métastases hépatiques**

Les modifications des tests biologiques hépatiques sont tardives, témoignant de métastases nombreuses et/ou volumineuses (LDH, phosphatases alcalines, gamma-glutamyltransférase). L'échographie hépatique constitue l'examen d'imagerie essentiel. En effet, son innocuité et sa sensibilité en font l'exploration de base, rendant inutile la réalisation d'autres examens si elle est normale (tomodensitométrie). Le seuil de détection est de l'ordre de 2 à 2,5 cm, les diagnostics différentiels étant représentés essentiellement par les kystes biliaires, les anomalies vasculaires et les foies cirrhotiques macronodulaires. Le doute nécessite parfois la réalisation d'une ponction cytologique ou d'une ponction biopsique sous échographie ou sous contrôle laparoscopique. Par ailleurs, le scanner et surtout l'IRM peuvent aider au diagnostic différentiel.

■ **Métastases cérébrales**

La tomodensitométrie cérébrale et plus récemment l'IRM, ont remplacé toutes les autres explorations neuroradiologiques dans ce diagnostic. Quand les anomalies nodulaires constatées sont multiples, il y a peu d'ambiguïté diagnostique. En cas d'anomalie unique, le diagnostic d'abcès, d'accident vasculaire ou de tumeur primitive, peut justifier une angiographie avec éventuellement abord biopsique stéréotaxique ou chirurgical.

■ **Métastases ganglionnaires**

L'examen clinique, le cliché pulmonaire, la lymphographie, la tomodensitométrie, l'échographie permettent de mettre en évidence les adénopathies métastatiques superficielles et profondes :

- aires superficielles : examen clinique ;
- ganglions médiastinaux : cliché pulmonaire, tomodensitométrie et, plus récemment, PET scan ;
- ganglions abdominopelviques : lymphographie, tomodensitométrie, IRM.

La cytoponction, soit directe soit sous contrôle radiologique, permet souvent une orientation diagnostique. La biopsie ganglionnaire excisionnelle (lymphomes) ou l'évidement chirurgical (carcinomes) peut être nécessaire pour l'obtention d'un diagnostic anatomopathologique définitif.

La technique du ganglion dit « sentinelle » permet après un repérage préalable par colorant et/ou produit radioactif injecté dans le site primitif (sein, mélanome, ORL) de déterminer le ou les ganglions en assurant le drainage préférentiel et de n'effectuer l'exérèse diagnostique que de ce groupe ganglionnaire, évitant un évidement réglé complet pouvant s'avérer négatif.

■ **Métastases sans site tumoral primitif retrouvé**

Il s'agit d'une situation représentant 3 à 5 % des présentations cancérologiques. Au niveau ganglionnaire cervical haut et moyen, une histologie épidermoïde est en faveur d'une néoplasie ORL. À la partie inférieure du cou, la même histologie

est en faveur d'une origine œsophagienne ou bronchique. En revanche, une histologie d'adénocarcinome dans une adénopathie cervicale basse doit faire évoquer plusieurs origines : thyroïde, estomac, côlon, pancréas, plus rarement poumon ou ovaire.

Une présentation fréquente est l'existence d'un syndrome métastatique paucio ou pluriviscéral, siège d'un adénocarcinome dont le primitif ne sera retrouvé que dans 10 à 15 % des cas. La recherche du site tumoral primitif n'a pas d'intérêt thérapeutique ou pronostique déterminant. Cependant, compte tenu de la spécificité de leur traitement, une attention particulière doit être portée sur le sein, la prostate et la thyroïde. L'étude histologique d'une localisation métastatique à l'aide de techniques immunohistochimiques peut contribuer à l'orientation.

■ **Épanchements malins**

Les épanchements malins peuvent concerner la plèvre, le péricarde, le péritoine et doivent être distingués des autres causes d'épanchement : la recherche de cellules malignes dans le liquide est impérative, les caractéristiques de l'épanchement étant en règle celles d'un exsudat parfois hémorragique (protéines épanchement/protéines sériques $> 0,5$, LDH dans l'épanchement > 200 UI). L'existence de fréquents faux négatifs, conduit à réaliser pour la plèvre et le péritoine, des biopsies de séreuse sous contrôle de la vue (pleuroscopie, laparoscopie).

■ **Compression médullaire métastatique**

Il s'agit d'une urgence cancérologique véritable, dans la mesure où les possibilités de récupération fonctionnelle de la moelle épinière comprimée ne sont réelles que si la compression est levée dans les heures qui suivent. En outre, la compression médullaire lente (CML) est un des tableaux cliniques qui entraîne le plus d'erreurs diagnostiques initiales, sources de retard thérapeutique.

Le signe inaugural est en général la douleur rachidienne qui, quand elle est typiquement radiculaire, doit faire systématiquement envisager une CML en cours de constitution, en particulier chez un patient porteur d'un cancer connu. Ultérieurement, le tableau se complétera par l'apparition de troubles moteurs, d'un dysfonctionnement vésical et/ou rectal, de troubles sensitifs. À l'examen, les signes objectifs peuvent être discrets, une différence de force motrice entre les membres supérieurs et inférieurs étant un symptôme capital.

La myélographie, éventuellement couplée à la tomодensitométrie, est l'exploration classique majeure, permettant en outre une manométrie et une analyse cytologique du LCR. L'IRM est un examen très performant permettant l'analyse de l'ensemble de l'axe médullaire.

La compression peut être liée à une atteinte métastatique vertébrale osseuse s'étendant au canal médullaire ou à une infiltration tumorale épidurale sans lésion osseuse (lymphomes par exemple). Quand la CML est inaugurale de la maladie cancérologique et la résumé, seule la chirurgie décompressive permettra le diagnostic de nature.

■ **Métastases cutanées**

Elles surviennent le plus souvent au niveau du tronc ou du scalp, généralement à partir de tumeurs du sein, du poumon, du côlon. Les mélanomes et les lymphomes peuvent également donner des localisations secondaires cutanées multiples. Enfin, les abords chirurgicaux ou les lieux de sortie cutanée des drai-

nages peuvent également être le siège de greffes métastatiques cutanées. Le diagnostic est le plus souvent apportée par la cytologie à l'aiguille ou la biopsie exérèse sous anesthésie locale.

■ **Métastases oculaires**

Habituellement révélées par un scotome avec ou sans baisse de l'acuité visuelle, les métastases oculaires sont généralement rétinienues ou péricériniennes cho-roi-diennes. Les grands pourvoyeurs sont les cancers du sein et du poumon.

■ **Métastases mammaires, utérines et vaginales**

Les lymphomes et les mélanomes peuvent donner des localisations secondaires au niveau de ces trois organes, pouvant parfois simuler une tumeur primitive. En revanche, les ovaires sont plus souvent concernés par des greffes métastatiques d'origine colique, gastrique, mammaire ou utérine.

■ **Cas particulier des cancers thyroïdiens différenciés**

Les cancers thyroïdiens différenciés fixent le plus souvent l'iode, l'utilisation de l'¹³¹I constituant alors un test diagnostique de grande valeur dans la recherche de métastases après thyroïdectomie totale. Ainsi la scintigraphie à l'¹³¹I constitue l'examen diagnostique essentiel à la condition qu'il ne persiste aucun tissu thyroïdien dans le cou.

Plus récemment, d'autres examens scintigraphiques ont été introduits, en particulier pour les tumeurs présentant des récepteurs cellulaires à la somatostatine (tumeurs neuro-endocrines). Il est alors possible de réaliser des explorations scintigraphiques du corps entier susceptibles de mettre en évidence spécifiquement des localisations métastatiques jusque-là occultes et même d'envisager un traitement par la même voie en utilisant une molécule spécifique porteuse d'¹³¹I qui délivrera une irradiation aux seuls sites fixants.

■ **Utilité des marqueurs tumoraux sériques dans le diagnostic des métastases**

Le dosage dans le sang circulant et la recherche dans les fragments biopsiques de marqueurs tumoraux peuvent avoir une grande valeur d'orientation quand le syndrome métastatique est inaugural de la maladie néoplasique ou quand l'anomalie est isolée et fait discuter son caractère métastatique dans le suivi post-thérapeutique d'un cancer traité. Certains marqueurs ont une grande valeur d'orientation diagnostique compte tenu de leur relation étroite avec un type tumoral donné :

- sous-unité β de l'HCG, signe la présence de tissu trophoblastique et donc l'existence de localisations issues d'une tumeur testiculaire, plus rarement ovarienne ou cérébrale ;
- thyroglobuline dont l'élévation après thyroïdectomie totale et arrêt de la substitution signifie la persistance de tissu thyroïdien différencié, éventuellement tumoral dans le cas d'une forme initiale orthoplasique ;
- α -foetoprotéine dont la présence lors d'un syndrome métastatique est en faveur soit d'un hépatocarcinome, soit d'une tumeur germinale testiculaire, plus rarement d'un cancer gastrique ou colique ;
- PSA, dont l'élévation au-delà de 10 ng/ml est suspecte de correspondre à un cancer prostatique étendu.

D'autres marqueurs ont une valeur d'orientation moins forte, même s'ils procurent une indication utile : CA 15-3 et cancer du sein, ACE et cancers coliques, mammaires ou pulmonaires, CA 19-9 et cancers pancréatiques, gastriques ou coliques.

De façon générale, l'utilisation des marqueurs dans le diagnostic d'orientation d'un syndrome métastatique doit être mise en perspective thérapeutique, les éventualités diagnostiques débouchant sur un traitement régulièrement performant devant être privilégiées : prostate, sein, thyroïde, tumeurs dysembryonnaires. Enfin, il est possible de rechercher la présence de marqueurs sécrétés dans les cellules tumorales directement sur les fragments biopsiques lors de l'analyse anatomopathologique en utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques.

PRINCIPES DE TRAITEMENT

L'existence d'une extension métastatique est le témoin d'une évolution létale à terme dans l'immense majorité des tumeurs solides de l'adulte. Les exceptions à cette règle sont représentées pour l'essentiel par les tumeurs dysembryonnaires testiculaires, les lymphomes malins, les formes différenciées paucimétastatiques (pulmonaires surtout) d'adénocarcinomes thyroïdiens et certains cancers de l'enfant.

Autant le traitement d'une tumeur primitive en phase de curabilité potentielle doit obéir à des attitudes thérapeutiques codifiées précises, autant l'approche thérapeutique d'une maladie métastatique est très fréquemment individualisée. Par ailleurs, le temps écoulé entre le traitement de la maladie primitive, quand elle est précessive, et l'apparition du syndrome métastatique est d'une appréciation capitale pour le choix thérapeutique ainsi que le caractère diffus ou limité voire solitaire de l'extension secondaire.

Prise en charge médicale générale

Un certain nombre de symptômes sont communs à la plupart des syndromes métastatiques en particulier quand ils sont diffus : syndrome douloureux, syndrome cachectique, nausées et vomissements, anémie, infection méritent tous correction symptomatique avant tout traitement spécifique. L'existence de ces signes traduit souvent une diffusion et une évolutivité importantes de la maladie métastatique pouvant influencer l'ambition thérapeutique.

En outre, il existe très fréquemment des troubles psychologiques importants à type d'anxiété, de dépression et d'insomnie, nécessitant un effort relationnel particulier aidé de prescriptions symptomatiques si besoin. Un élément majeur est représenté par l'incertitude sur l'avenir perçue par le patient et son entourage. Il est certainement aussi maladroit d'asséner un pronostic fatal que d'entretenir des perspectives irréalistes. Il faut se souvenir que le patient et sa famille procéderont par étapes, éventuellement asynchrones, dans leur tentative d'adaptation progressive à l'idée d'une issue fatale. Il sera donc nécessaire de répéter les conversations, idéalement en présence d'un membre de la famille proche pour éviter les discordances informatives. Cependant, il est nécessaire de rappeler que le dialogue le plus important est avec le malade lui-même et non pas avec son entourage.

Traitement des localisations spécifiques

Métastases cérébrales

La plupart des métastases cérébrales des tumeurs épithéliales (sein, poumon) sont multiples, bilatérales et rapidement évolutives. Au-delà du traitement de l'œdème cérébral fréquent, le traitement spécifique de choix est l'irradiation externe de

l'ensemble de l'encéphale à des doses de l'ordre de 20 Gy en une semaine à 30 Gy en deux semaines et dix fractions, sous couvert d'un traitement anti-œdémateux. La chimiothérapie par voie générale est peu efficace dans cette situation. Le pronostic dépend en grande partie de l'importance de la diffusion métastatique extracérébrale, la durée médiane de survie étant de l'ordre de trois à six mois.

Dans certains cas, le syndrome métastatique se résume à une seule localisation radiovisible. S'il n'existe pas de syndrome métastatique général majeur et si *a fortiori* le délai avec le primotraitement est long (plusieurs années), la chirurgie ou la radiochirurgie, quand elle est techniquement possible, est le traitement de choix. L'exérèse chirurgicale doit être suivie d'une irradiation postopératoire du site tumoral en évitant l'irradiation cérébrale totale. Dans ces conditions particulières, la survie, largement fonction du type de néoplasie, peut atteindre plusieurs années.

► Métastases osseuses

La douleur est le syndrome inaugural habituel et doit être calmée par un traitement antalgique adapté et une irradiation localisée à la zone osseuse lésée délivrant des doses allant de 20 Gy en une semaine à 30 Gy en deux semaines.

Si les os porteurs (fémurs en particulier) sont concernés avec menace fracturaire, une consolidation prothétique doit être le premier geste suivie d'une irradiation large de la zone opératoire. La même attitude peut être proposée pour des localisations vertébrales instables. Dans le cas où il s'agirait de la localisation apparemment unique d'une maladie faiblement évolutive, l'exérèse peut être techniquement à visée « curative » (vertébrectomie, par exemple), suivie d'irradiation. En cas d'ostéose diffuse, elle ne sera que décompressive et consolidatrice simple.

De même, l'irradiation sera limitée et à doses élevées dans le premier cas, « anatomique » et à doses moyennes dans le deuxième. Chaque fois que possible un traitement médical général sera envisagé :

- certainement devant un cancer hormonodépendant : adénocarcinome de la prostate (castration chirurgicale ou chimique), du sein (anti-œstrogènes), de la thyroïde avec pour cette dernière la possibilité particulière de réaliser une radiothérapie métabolique spécifique dans le cas de formes différenciées ;
- éventuellement dans les autres cas, sous forme d'une chimiothérapie, largement fonction du reste de l'extension métastatique et de l'état général du patient.

Enfin, signalons la possibilité récente d'effectuer une radiothérapie métabolique osseuse aspécifique par l'administration générale de strontium 89.

► Métastases pulmonaires

La chirurgie n'est envisageable que pour des localisations peu nombreuses, idéalement unique, classiquement unilatérales, d'un cancer d'évolution lente et par ailleurs localement guéri sans autre extension métastatique.

Dans tous les autres cas, la chimiothérapie est souvent proposée associée éventuellement à l'irradiation à visée antalgique et décompressive. Il est très important de souligner que les localisations pleuropulmonaires des lymphomes, des tumeurs germinales ou du choriocarcinome placentaire sont souvent curables par chimiothérapie, cette fois selon des protocoles intensifs.

► Métastases hépatiques

Seule la localisation métastatique isolée (à la rigueur moins de quatre localisations, mais dans un seul lobe) d'un adénocarcinome colorectal par ailleurs

contrôlé, survenant plusieurs années après le primotraitement, constitue une bonne indication de chirurgie hépatique pour localisations secondaires. Dans tous les autres cas, seule la chimiothérapie pourra être proposée comme traitement spécifique, dont le type sera fonction de la maladie initiale, administrée éventuellement par voie intra-artérielle.

CONCLUSION

L'apparition d'un syndrome métastatique correspond le plus souvent à une impossibilité de guérison définitive. Il est cependant important de noter que certaines formes tumorales, malheureusement rares, sont encore curables en phase de dissémination métastatique. Pour les autres types de cancers, aucune attitude systématique n'est applicable, mais un certain nombre de grandes règles sont utiles au patient :

- inutilité de la recherche d'un primitif en cas de métastase inaugurale, si son diagnostic n'influence pas nettement le choix thérapeutique ;
- inutilité du « bilan » exhaustif de l'ensemble des sites métastatiques possibles quand ils sont asymptomatiques et sans conséquences sur le traitement immédiat ;
- nécessité de confronter le choix thérapeutique à la symptomatologie actuelle du patient et à l'espérance de vie raisonnable qu'il présente ;
- privilégier le traitement du symptôme à celui de la maladie quand ils sont différents ;
- accepter de ne pas prescrire de traitement spécifique même devant une maladie évolutive quand les effets secondaires de ce traitement sont plus importants que les symptômes actuels de la maladie ;
- intégrer dans la stratégie relationnelle et thérapeutique la notion d'évolutivité de la maladie, en particulier à travers le délai entre primotraitement et survenue du syndrome métastatique.

Points clés

- Dans la très grande majorité des situations, l'apparition d'un syndrome métastatique, risque majeur caractéristique des affections malignes, ne débouche que sur une prise en charge thérapeutique palliative.
- Seules certaines pathologies (tumeurs testiculaires, certaines tumeurs de l'enfant, choriocarcinome placentaire, cancers bien différenciés de la thyroïde, lymphomes) restent potentiellement curables en phase métastatique.
- Le diagnostic précoce d'un syndrome métastatique asymptomatique jusque-là n'a d'intérêt réel que s'il existe un traitement permettant d'obtenir la curabilité définitive.
- Sauf exceptions, le choix thérapeutique doit obéir aux règles générales de la prise en charge palliative à savoir un juste équilibre entre les symptômes dus à la maladie elle-même et ceux secondaires aux traitements choisis.
- Le recours à des traitements non spécifiques, notamment algologiques, doit être aussi argumenté et suivi que la prescription éventuelle de traitements spécifiques.
- La prise en charge diagnostique et thérapeutique d'un syndrome métastatique ne peut être correcte qu'à travers l'action d'une équipe pluridisciplinaire.

Recherche clinique, standards, options et recommandations

18

N. DALY-SCHVEITZER

- ▮ ESSAIS CLINIQUES
- ▮ MÉTA-ANALYSES
- ▮ PARTICULARITÉS DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN CANCÉROLOGIE
- ▮ STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS

Il est aujourd'hui communément admis que les stratégies médicales, diagnostiques et thérapeutiques, doivent reposer autant que faire ce peut sur des éléments établis de preuve, démarche appelée médecine « factuelle » ou *evidence-based medicine*.

En cancérologie, cette nécessité est particulièrement importante et ce pour plusieurs raisons :

- il persiste de très nombreuses questions non résolues à ce jour en cancérologie ;
- les choix diagnostiques et thérapeutiques ont en règle générale un impact majeur sur la survie et la qualité de vie des patients ;
- la formulation de nouvelles hypothèses pathogéniques et/ou thérapeutiques ne peut être faite qu'à partir de données strictement validées ;
- la marge relativement faible constatée le plus souvent entre un traitement standard et un traitement innovant oblige à des procédures de comparaison parfaitement contrôlées pour éviter les résultats faussement positifs comme d'ailleurs faussement négatifs ;
- les cancers étant des maladies chroniques présentant souvent une période de risque longue, l'établissement des conclusions finales quant au bien fondé ou non d'une nouvelle approche diagnostique et/ou thérapeutique suppose une observation prolongée.

Seule la recherche clinique, et notamment les essais cliniques qui constituent son mode opérationnel habituel, est en mesure de répondre aux impératifs précédents. On peut ajouter que les essais cliniques en cancérologie apportent d'autres éléments positifs :

- ils contribuent habituellement à l'amélioration globale de la pratique médicale notamment lors d'essais de stratégie thérapeutique qui intègrent les différentes disciplines médicales concernées ;
- ils permettent aux patients d'accéder à des prises en charge innovantes ;
- ils s'accompagnent de plus en plus souvent d'une mesure de l'efficacité médico-économique tout en permettant l'essor de l'innovation avec ses conséquences industrielles et sociales éventuelles.

La recherche clinique en oncologie représente environ 20 % de l'ensemble des essais cliniques initiés chaque année en France, la promotion de ces démarches étant assurée une fois sur deux par l'industrie, notamment pharmaceutique.

On peut distinguer deux grands types d'études entrant dans la recherche clinique, les essais cliniques d'une part et les méta-analyses d'autre part.

ESSAIS CLINIQUES

Les différents types d'essais cliniques

Il est admis de classer les études cliniques en plusieurs phases en fonction de leur objectif.

Phase I : phase préliminaire d'étude de tolérance et du métabolisme

Cette phase initiale qui constitue le premier temps d'application chez l'homme d'un principe innovant, établi comme actif lors des études précliniques, a pour but essentiel d'évaluer et de mesurer la tolérance et/ou la pharmacocinétique du médicament, avant de passer aux phases suivantes. En cancérologie, les essais de phase I sont réalisés chez des patients présentant une maladie évolutive pour laquelle il n'existe plus de proposition thérapeutique connue efficace.

Phase II : études thérapeutiques pilotes

Les essais de phase II servent à mesurer l'efficacité du produit, administré en fonction des paramètres acquis dans la phase précédente, sur une tumeur ou un groupe donné de tumeurs.

Ces essais portent sur un petit nombre de patients (quelques dizaines) homogènes vis-à-vis de la cible thérapeutique et des limites de prescription établies lors de la phase I.

Phase III : essais thérapeutiques

C'est la phase centrale de l'analyse au cours de laquelle l'efficacité du produit, du principe ou de la stratégie est comparée à celle d'une prise en charge standard servant de référence et pour laquelle le niveau d'efficacité est connu et largement validé.

L'allocation est alors randomisée entre le traitement innovant et le traitement standard, la perspective escomptée de différences souvent faibles d'efficacité obligeant à des échantillons volumineux, habituellement de plusieurs centaines de patients parfois de plusieurs milliers.

Cet impératif de volume explique la nécessité évidente d'essais de phase III coopératifs multicentriques se déroulant habituellement sur plusieurs années de recueil et de suivi.

Phase IV

Les études de phase IV concernent des médicaments ou des procédés déjà commercialisés, c'est-à-dire après l'obtention de l'AMM (Autorisation de mise sur le marché). Elles ont pour but d'accumuler, à partir d'un très grand nombre de patients, des informations complémentaires sur la toxicité (notamment les effets secondaires rares) et sur l'efficacité à grande échelle. Par ailleurs, elles donnent des informations sur les pratiques médicales dans les différents lieux de traitement et mettent parfois en lumière des effets thérapeutiques initialement insoupçonnés sur d'autres pathologies.

Dispositions légales et réglementaires

La recherche clinique chez l'homme a fait l'objet de la promulgation d'un très grand nombre de textes, nationaux et internationaux, visant tous à protéger les personnes auxquelles est proposée une prise en charge expérimentale.

En France, la plus connue est la loi dite Huriet-Sérusclat votée en 1988, complétée depuis de multiples textes visant, au-delà de la protection des personnes, à veiller au bien fondé et à la qualité des expérimentations conduites.

Par exemple, tout nouvel essai doit faire l'objet d'un avis favorable préalable d'un Comité consultatif de protection des personnes participant à la recherche biomédicale (CCPPRB) constitué spécialement à cet effet.

En outre, la réalisation d'essais cliniques suppose l'existence de structures adaptées et de professionnels spécialisés assurant chacun une responsabilité clairement définie :

- la promotion, assurée par une personne morale à l'origine de l'essai (établissement sanitaire, fédération d'établissements, industriel...) qui endosse la responsabilité légale de la démarche et est tenu de souscrire une assurance spécifique ;
- la coordination dans le cas (fréquent) d'essai pluricentrique. Souvent assurée par le promoteur, la coordination centralise la randomisation le recueil des données, le contrôle de cohérence, l'analyse des résultats ;
- l'essai est placé sous la responsabilité scientifique d'un investigateur principal, la réalisation opérationnelle de l'essai lui-même étant effectuée dans chaque établissement par un praticien investigateur.

► **Déroulement de l'essai**

Un essai clinique est une démarche complexe faisant de plus en plus souvent appel aux compétences de professionnels spécialisés venant aider les médecins prescripteurs tout au long de la conception, de la validation, du déroulement et de l'exploitation de l'essai.

On distingue généralement trois phases essentielles.

► **Le protocole**

Son élaboration est en général collégiale et débouche sur un document écrit qui sera soumis à l'avis du CCPPRB qui jugera à la fois la qualité scientifique et le respect des dispositions légales protégeant les personnes soumises à toute recherche clinique.

Le protocole comporte l'objectif de l'essai, les critères d'inclusion ou d'exclusion des patients, les différentes circonstances amenant à modifier la posologie, etc. Il constitue un guide permanent pour les équipes soignantes chargées du traitement en évaluation.

Objectif de l'essai

Il est évidemment différent selon le type d'essai (phase I, II, III ou IV), appuyé sur une étude bibliographique exhaustive.

Critère majeur d'évaluation

C'est en général l'efficacité du traitement qui doit être évaluée par un ou plusieurs critères de jugement en sachant que l'essai doit répondre idéalement à une seule question. Les critères de jugement peuvent être quantitatifs et mesurables (volume tumoral, index biologique...) ou qualitatifs subjectifs (symptomatologie, qualité de vie) ou événementiels (décès, récurrence, métastase, incident de toxicité aiguë ou chronique...).

La survie est souvent le critère de jugement utilisé, en sachant qu'il existe de nombreuses façons d'exprimer la survie en cancérologie :

- survie globale lorsque l'événement pris en compte est le décès ;
- survie sans progression.

La réponse tumorale, exprimée conventionnellement sous les termes de réponse complète, partielle, mineure, stabilisation ou progression, est de constat rapide mais d'évaluation hétérogène et de signification pronostique non univoque.

Choix des patients

Les patients susceptibles d'être inclus dans l'essai clinique dépendent de la pathologie concernée qui influence les critères d'inclusion et d'exclusion dont la définition précise permet d'homogénéiser les groupes de patients soumis à l'essai.

Modalités d'administration du traitement

Elles doivent être très clairement précisées ainsi que les types et les limites des traitements associés. Par ailleurs, certaines modulations posologiques doivent être explicitées en fonction de critères objectifs d'intolérance ou de toxicité.

Nombre de patients

Les effectifs de patients à inclure dans l'essai doivent être précisés *a priori* ainsi que la méthodologie statistique prévue pour l'exploitation des résultats.

Allocation du traitement

Elle peut être connue du médecin et du patient (essai « ouvert ») du seul médecin (simple insu), ni de l'un ni de l'autre (double insu ou double aveugle). La détermination de l'allocation est en général réalisée par tirage au sort ou randomisation. En cancérologie, les effets secondaires habituels des traitements rendent quasi systématique la réalisation d'essais ouverts.

► La mise en route ou activation et le suivi ou monitoring de l'essai

Il s'agit de la phase opérationnelle active d'inclusion des patients et de recueil des données.

Les inclusions, consentements éclairés, observations et informations recueillis sont tous rassemblés dans un document prédéfini comportant habituellement :

- l'identification de l'investigateur ;
- l'identification anonymisée du patient permettant cependant de retrouver le dossier de soins ;
- la possibilité d'une gestion informatisée des informations et des flux d'inclusion.

L'analyse des résultats

L'interprétation des résultats des essais thérapeutiques doit obéir à une méthodologie rigoureuse afin que la réponse à la question posée soit suffisamment fiable et pertinente pour pouvoir être prise en compte par l'ensemble de la collectivité médico-scientifique et proposée à l'ensemble des patients concernés.

La preuve d'un bénéfice suffisant et pertinent, objectif caractéristique des essais dits pragmatiques, de loin les plus fréquents en cancérologie, suppose une analyse critique des résultats obtenus portant sur plusieurs aspects distincts comme :

- la validité interne confirmant ou non un résultat fiable, réel et non biaisé ;
- la validité externe montrant que le résultat est concordant avec l'état des connaissances sur le thème ;

- la pertinence clinique, c'est-à-dire l'ampleur du bénéfice obtenu pour les patients ainsi que la possibilité d'obtenir le même bénéfice ou un bénéfice du même ordre pour les patients présentant la même situation pathologique mais hors de l'essai. En d'autres termes : « La généralisation du protocole démontré le plus performant par l'essai en cause est-elle possible ? » ou : « Est-ce que les conditions d'inclusion ont fait qu'il ne s'agit en fait que d'une sous-population minoritaire et marginale pour laquelle un bénéfice a été démontré ? ».

Au terme de cette succession d'étapes de validation, les résultats de l'essai sont susceptibles d'être publiés et pris en compte dans les protocoles de soins quotidiens à la condition cependant que d'autres études similaires viennent confirmer ces premiers résultats. Ils alimentent ainsi les données validées disponibles pour la discussion pluridisciplinaire des stratégies de prise en charge lors de la tenue des UCPO.

MÉTA-ANALYSES

Les résultats d'un essai clinique unique, fondés le plus souvent sur une évaluation statistique, n'élimine pas complètement l'éventualité d'une différence liée au hasard, notamment quand l'écart d'efficacité est faible ce qui est très souvent le cas en cancérologie.

Il est donc acquis que les résultats d'un premier essai méritent confirmation par ceux d'un autre avant d'être considérés comme établis. Ces essais fondamentaux, appelés aussi essais « pivots », sont indispensables à la suite du développement et notamment à l'obtention d'une AMM pour un nouveau médicament ou dispositif. Dans les faits, il existe le plus souvent plusieurs essais de problématique identique ou voisine dont les résultats peuvent être divergents voire contradictoires. La technique de la méta-analyse est alors utilisée pour mettre éventuellement en évidence l'efficacité du traitement en augmentant la puissance statistique de l'analyse en regroupant l'ensemble des effectifs concernés par les essais du même type mais dont, par exemple, aucun n'a donné de différence statistiquement significative.

Par ailleurs, en s'adressant à un grand effectif de patients, la méta-analyse augmente l'hétérogénéité de la population concernée et se rapproche ainsi des conditions d'utilisation en pratique quotidienne hors essai clinique contrôlé.

L'importance des effectifs cumulés, permet des analyses par sous-groupes numériquement trop étroits pour être étudiés valablement au sein de chaque essai pris isolément. Il est cependant nécessaire que les résultats établis à partir des sous-groupes de la méta-analyse se retrouvent bien dans les mêmes sous-groupes des essais constitutifs.

Enfin, les résultats d'une méta-analyse peuvent être très utiles en répondant à une question non posée initialement ou en aidant à la conception de nouveaux essais débarrassés des biais statistiques éventuellement constatés en regroupant les essais antérieurs.

PARTICULARITÉS DE LA RECHERCHE CLINIQUE EN CANCÉROLOGIE

La plupart des essais cliniques menés en cancérologie sont des essais de stratégie avec ou sans introduction d'un nouveau médicament pour lequel l'essentiel de la méthodologie des essais cliniques a été mise au point. En effet,

beaucoup d'essais cancérologiques sont multidisciplinaires intégrant notamment la chirurgie et la radiothérapie dont les actes s'adaptent mal aux procédures décrites plus haut.

Des organismes fédérateurs, nationaux, européens ou nord-américains jouent un rôle important dans la promotion et le financement de la recherche clinique en cancérologie, notamment pour ce qui est des essais concernant les stratégies plus que les nouvelles molécules médicamenteuses.

En effet, l'obligation de transparence et d'indépendance vis-à-vis du financement de la recherche clinique est un élément très important pour éviter toute éventuelle interférence entre les résultats obtenus et les intérêts commerciaux naturels de l'industrie.

Il est ainsi nécessaire que les structures de soins cancérologiques soient dotées d'une organisation et de moyens internes leur permettant de mener à bien des démarches indépendantes de recherche clinique, le plus souvent au sein de groupes coopérateurs médico-scientifiques multi-institutionnels.

Enfin, les résultats des essais cliniques ont vocation à être rendu publics, accessibles à l'ensemble des professionnels de santé mais aussi aux usagers.

STANDARDS, OPTIONS ET RECOMMANDATIONS

La nécessité de disposer en pratique quotidienne de données éprouvées pouvant servir de base à la discussion pluridisciplinaire préalable à toute proposition thérapeutique a conduit la Fédération nationale des Centres de lutte contre le cancer à engager un travail d'analyse critique de la littérature internationale cancérologique et notamment des résultats des essais cliniques publiés. Ce travail a pour but de hiérarchiser les niveaux de preuve concernant aussi bien les procédures diagnostiques que thérapeutiques afin de classer les différentes attitudes possibles en standard, option ou simple recommandation.

Le résultat de ce travail important, et continuellement remis à jour, est connu sous le nom de SOR et permet de faire bénéficier l'ensemble de la communauté médicale d'une base incontestable pour l'établissement de protocoles de prise en charge quotidienne notamment dans le cadre des réseaux de soins cancérologiques.

L'ensemble de la démarche contribue à homogénéiser la qualité et la pertinence des prises en charge des patients porteurs de cancer ainsi qu'à améliorer le nombre de patients susceptibles de participer à une recherche clinique coopérative.

Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux, résultats et pronostic¹

N. DALY-SCHVEITZER

- ▮ LES DIFFÉRENTES EXPRESSIONS POSSIBLES DES RÉSULTATS EN CANCÉROLOGIE
- ▮ ÉCHECS TUMORAUX ET TRAITEMENTS DE DEUXIÈME INTENTION
- ▮ PRINCIPES GÉNÉRAUX DU SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE
- ▮ CONCLUSION

Comme pour l'ensemble des maladies chroniques, les cancers posent le problème majeur de la réalité et de l'appréciation de leur guérison. Aujourd'hui plus d'un cancer sur deux est guéri après traitement, l'affirmation de cette guérison ne pouvant être apportée immédiatement après le traitement, à la grande différence des maladies dites « aiguës ».

Cette difficulté, sur laquelle nous reviendrons, fait de la façon dont sont exprimés les résultats thérapeutiques en cancérologie un point fondamental.

▮ LES DIFFÉRENTES EXPRESSIONS POSSIBLES DES RÉSULTATS EN CANCÉROLOGIE

Le manque d'uniformité dans l'expression des résultats en cancérologie peut être à l'origine d'interprétations discordantes ou de fausses interprétations. Quelques points de repère sont indispensables :

- le point de départ chronologique pour l'expression de la survie doit toujours être le même. En règle, on choisit soit la date du diagnostic anatomopathologique, soit la date du premier jour du traitement souvent très proche de la précédente ;
- la survie à un délai donné peut être exprimée sur l'ensemble du groupe, où uniquement sur le groupe de patients ne présentant pas de maladie évolutive à ce délai, ce qui conduit bien entendu à un chiffre inférieur au précédent ;
- l'expression de la survie de l'ensemble des patients y compris ceux perdus de vue est dite brute ou absolue. Si le calcul ne porte que sur les patients suivis et/ou exclut les patients décédés d'autres causes que cancérologiques, la survie est dite alors corrigée.

Ceci conduit à l'expression de plusieurs types de taux de survie :

- *survie observée* : dans ce cas, le calcul porte sur l'ensemble des patients, ceux qui ont été perdus de vue étant décomptés selon une formulation

1. Item n° 142. Prise en charge et accompagnement d'un malade cancéreux à tous les stades de la maladie. Traitements symptomatiques. Modalités de surveillance. Problèmes psychologiques, éthiques et sociaux.

- mathématique permettant de prendre en compte leur concours à la survie résultante même si la durée de leur observation est inférieure à celle du reste du groupe ;
- *survie corrigée* : exprime la survie du groupe de patients résultant après exclusion partielle ou totale de ceux décédés d'autres causes que cancérologiques ;
- *survie relative*, observée ou corrigée : les taux de survie sont rapportés à l'évolution prévisible de la mortalité de la population générale de même sexe et de même âge moyen. Cette valeur exprime alors la perte de chances de survie liée exclusivement à la survenue de la pathologie tumorale ;
- *survie actuarielle* : consiste à prendre en compte la survie des patients dont le recul est encore inférieur à la médiane du temps de suivi du reste du groupe. Ceci permet l'expression plus précoce de résultats à la condition expresse que les effectifs restants à chaque point de calcul soient au moins supérieurs à dix, pour éviter des taux artificiels avec à l'intervalle suivant une chute très brutale.

En mélangeant l'ensemble des données précédentes, on peut obtenir une grande variété d'expression dans les résultats thérapeutiques. Le plus souvent, ils sont cependant présentés sous la forme de taux de survie brute, de survie brute corrigée des causes intercurrentes de décès ou de survie actuarielle corrigée.

■ **Notion de guérison**

L'objectif de tout traitement cancérologique est d'obtenir la guérison du patient, c'est-à-dire l'absence complète de fait nouveau en relation avec la maladie initiale. Cette notion est donc une donnée à la fois négative et rétrospective :

- négative, car elle repose sur la *non*-constatation d'une évolution locale, régionale et/ou générale ;
- rétrospective, car sa valeur pronostique est d'autant plus forte que le temps écoulé depuis le traitement initial est long.

Ainsi, si le diagnostic de récurrence ou de métastase procède d'une démarche de diagnostic positif, l'état de guérison ne peut être qu'une situation individuelle relative étayée par la connaissance statistique du pronostic global d'une affection donnée, par l'absence d'éléments objectifs en faveur d'un fait nouveau tumoral et par l'ampleur du délai post-thérapeutique. On voit par là que si la guérison des patients traités pour cancers est une réalité d'évidence, l'affirmation de cette guérison pour un patient donné ne peut être que relative et progressive, obligeant à une circonspection prudente dans la relation individuelle.

La relation au temps est une notion fondamentale de la cancérologie et en particulier lors du suivi d'un patient traité. En effet, la connaissance de la période de risque, c'est-à-dire du laps de temps pendant lequel le risque de fait nouveau tumoral reste réel, est indispensable à la bonne organisation du rythme et du contenu de ce suivi.

■ **Période de risque**

Après traitement et obtention d'une rémission complète, c'est-à-dire la disparition de tout signe perceptible de maladie tumorale qu'il soit clinique, biologique ou iconographique, l'éventualité de la survenue d'un fait nouveau tumoral est caractérisée par deux éléments :

- sa fréquence, largement fonction de la nature et du stade initial de la maladie ;

- son délai d'apparition dont la répartition statistique définit la période de risque.

L'étendue de la période de risque dépend fondamentalement de deux facteurs, l'évolutivité spontanée de la maladie initiale et son stade d'extension lors du diagnostic et du traitement (tableau 19.I).

Tableau 19.I. Influence de l'évolutivité tumorale et du stade initial sur la longueur de la période de risque

	Évolutivité tumorale importante	Évolutivité tumorale faible
Stade tumoral de début	Période de risque courte	Période de risque très longue
Stade tumoral évolué	Période de risque très courte	Période de risque longue

► Influence de l'évolutivité tumorale

En règle, plus une maladie est rapidement évolutive, plus sa période de risque est courte, c'est-à-dire que les éventuels échecs après traitement se révéleront majoritairement au cours d'une période de temps brève. C'est ainsi que la plupart des maladies tumorales de l'enfant, par définition rapidement évolutives, ont des périodes de risque courtes, permettant généralement d'étayer solidement la guérison au bout de quelques années post-thérapeutiques sans faits nouveaux tumoraux. À l'inverse, beaucoup de pathologies tumorales de l'adulte sont spontanément de constitution et d'évolution lentes ; de ce fait, la période de risque qu'elles ouvrent après leur traitement est souvent longue pouvant dans certains cas être particulièrement importante. Ainsi, l'exemple des cancers prostatiques dont la réalité de guérison nécessite des délais post-thérapeutiques régulièrement supérieurs à la dizaine d'années.

► Influence du volume tumoral initial

Le deuxième facteur déterminant de l'étendue de la période de risque est représenté par le volume tumoral ou le stade d'extension lors du diagnostic initial. En effet, il est logique de penser que plus le volume tumoral initial est important, plus le volume d'un éventuel résidu laissé par le traitement risque d'être conséquent et donc plus court sera le temps nécessaire pour que ces éléments tumoraux résiduels redonnent naissance à une tumeur de nouveau perceptible. À l'inverse, une maladie initiale de petit volume ne laissera éventuellement après traitement que très peu d'éléments cellulaires tumoraux viables, rendant de ce fait le délai nécessaire à la reconstitution d'une tumeur perceptible d'autant plus long.

En d'autres termes, à évolutivité spontanée égale, la période de risque suivant le traitement est d'autant plus longue que le volume tumoral initial était peu important et, inversement, une tumeur initiale volumineuse présente une période de risque de récurrence plus courte que la précédente.

En synthèse, pour un type tumoral donné, les petits stades présentent un risque total d'échecs faible mais susceptible de se révéler sur une période de temps longue ; à l'inverse, les stades initiaux évolués qui comportent un risque important de récurrences de tous types, verront ces faits nouveaux tumoraux s'exprimer dans un délai post-thérapeutique plus court que pour les stades de début.

■ ***Influence pronostique des faits nouveaux tumoraux***

De façon générale, les faits nouveaux survenant après le traitement d'une néoplasie initiale sont de très mauvais pronostic. Il en est ainsi de toutes les métastases des tumeurs de l'adulte, d'une grande partie des récidives, même locales. Seules certaines maladies tumorales offrent des chances réelles de guérison définitive après un nouveau traitement pour récidive ou métastases.

■ **ÉCHECS TUMORAUX ET TRAITEMENTS DE DEUXIÈME INTENTION**

■ ***Échecs au niveau du site primitif (T)***

Les échecs locaux constituent toujours une cause importante de non-guérison des patients porteurs de cancers. Cette éventualité est essentiellement le fait des tumeurs localement avancées classées T3 ou plus, ou de tumeurs plus petites ayant fait l'objet d'un traitement initial inadapté. Il s'agit parfois du seul mode d'échec tumoral comme, par exemple, pour les tumeurs primitives du SNC ou les épithéliomas cutanés en particulier basocellulaires.

La survenue d'un échec local permet cependant, dans certains cas, un nouveau traitement local à visée curative. Toutefois, la survenue d'une récidive est un facteur indéniable de risque métastatique accru par rapport à celui existant après une guérison locale obtenue d'emblée.

■ ***Échecs ganglionnaires (N)***

La plupart des échecs ganglionnaires surviennent dans les sites de drainage lymphatique essentiels de la tumeur primitive : les zones le plus souvent concernées sont cervicales, axillaires, inguinales, abdominopelviques et médiastinales. Ce risque doit être pris en compte lors du traitement initial même en l'absence de toute adénopathie métastatique cliniquement ou radiologiquement décelable. Pour ce faire, il est possible de proposer une chirurgie d'évidement ganglionnaire ou surtout une irradiation externe de principe des aires ganglionnaires cliniquement normales mais suspectes d'être microscopiquement envahies.

■ ***Échecs métastatiques (M)***

La survenue d'une extension métastatique constitue la cause majeure d'échec des cancers et en particulier des tumeurs les plus fréquentes comme les cancers du sein ou du poumon. Les tumeurs indifférenciées ou anaplasiques sont particulièrement métastatiques, ainsi que les mélanomes malins, les sarcomes de l'os ou des parties molles, les choriocarcinomes et les cancers ovariens. Deux notions sont importantes :

- les métastases arrivent au seuil de détection clinique à partir de localisations métastatiques, présentes au jour du diagnostic, mais alors indétectables ;
- même si, lors d'une extension métastatique, le nombre d'organes susceptibles d'être concernés peut être important, la connaissance du site le plus souvent atteint peut conditionner une stratégie thérapeutique préventive de principe.

La guérison correspond au franchissement de l'axe des abscisses par la courbe en trait plein simulant l'évolution du volume tumoral Fig 17.6 (p. 317). Cette situation biologique est cliniquement imperceptible et de ce fait ne peut être confirmée qu'après une période post-thérapeutique suffisante au cours de laquelle aucun fait tumoral n'aura été constaté.

► **Combinaisons T, N et M**

La plupart des attitudes thérapeutiques prennent en compte chaque fois que cela est possible les trois types de risque d'échec précédents. Ainsi, si la chirurgie et la radiothérapie s'adressent essentiellement à la tumeur (T) et aux aires ganglionnaires (N), la chimiothérapie par voie générale est essentiellement dirigée contre le risque (M) tout en participant au contrôle du T et du N dans certaines indications. Par ailleurs, après traitement général, la chirurgie et/ou la radiothérapie peuvent conclure localement le traitement d'une maladie localement avancée voire métastatique mais chimiosensible.

► PRINCIPES GÉNÉRAUX DU SUIVI POST-THÉRAPEUTIQUE

Le suivi des patients traités pour cancer est une évidence médicale pour beaucoup et en particulier pour les patients eux-mêmes. Cependant, le contenu précis et les modalités pratiques de ce suivi méritent d'être examinés à la lumière de leurs objectifs réels et du bénéfice que peuvent effectivement en retirer les patients concernés.

► **Objectifs généraux**

Si le but premier du suivi post-thérapeutique est médical, essentiellement orienté vers la surveillance de la maladie néoplasique traitée, cet objectif est loin de résumer les diverses facettes de la période post-thérapeutique. Le contenu du suivi post-thérapeutique d'un patient traité pour cancer doit en effet s'inscrire dans une démarche non exclusivement médicale et répondre à plusieurs nécessités :

- suivi médical orienté vers l'observation au fil du temps de la maladie traitée ;
- suivi médico-social prenant en compte la réalité de la réinsertion et de l'éventuelle réhabilitation de l'individu ;
- suivi médico-scientifique, visant à valoriser les informations diagnostiques et thérapeutiques contenues dans l'observation d'un patient traité pour cancer afin d'en faire bénéficier les autres patients ;
- suivi médico-économique, tendant à évaluer le bien-fondé de l'affectation des moyens nécessaires à la prise en charge médicale d'un individu au sein d'une masse globale de ressources déterminée par la société.

Aucun de ces grands axes n'est exclusif d'un autre, bien au contraire, la qualité du suivi d'un patient donné étant souvent liée à la prise en compte globale de ces différents aspects.

► **Suivi médical**

Les données précédentes ont permis de préciser l'histoire naturelle des faits nouveaux tumoraux qu'il s'agisse soit de récives locales ou locorégionales soit

de métastases. Le suivi médical a parmi plusieurs objectifs celui de faire le diagnostic d'un éventuel fait nouveau tumoral.

■ Métastases

Il existe peu de maladies néoplasiques curables en phase métastatique. On peut citer pour l'essentiel :

- les tumeurs germinales testiculaires ou ovariennes, qu'il s'agisse de dysgerminomes ou de tumeurs dysembryonnaires ;
- le choriocarcinome placentaire ;
- certaines tumeurs de l'enfant comme le néphroblastome, les tumeurs germinales ;
- les lymphomes malins, pour lesquels le concept métastatique est particulier ;
- les formes paucimétastatiques, essentiellement ganglionnaires ou pulmonaires, de cancers thyroïdiens bien différenciés.

On voit qu'il s'agit de tumeurs relativement rares et, en toute hypothèse, le plus souvent de nature non épithéliale.

Ce constat pronostique pose alors le problème de l'utilité du suivi orienté principalement vers le diagnostic éventuellement précoce d'une situation métastatique peu ou pas curable, en dehors des exceptions précédentes. En effet deux attitudes s'opposent alors :

- l'attente de la survenue éventuelle d'un symptôme dont l'exploration débouche sur le diagnostic de métastase de la maladie initiale ;
- la réalisation d'examens complémentaires divers (marqueurs tumoraux sériques, examens iconographiques, par exemple) dont la pratique en situation asymptomatique vise à anticiper le diagnostic métastatique et donc de proposer un traitement le plus tôt possible.

S'il n'est pas possible d'apporter la démonstration définitive de la supériorité de telle ou telle attitude, on peut cependant remarquer que :

- la plupart des traitements opposables à une maladie métastatique asymptomatique (chimiothérapie, hormonothérapie) comportent le risque de l'apparition anticipée d'une résistance cellulaire pouvant réduire l'efficacité thérapeutique en phase de nécessité symptomatique ;
- les traitements spécifiques, en particulier chimiothérapiques, entraînent des effets secondaires qui peuvent alors résumer les plaintes cliniques chez un patient initialement asymptomatique ;
- le bénéfice entraîné par un traitement spécifique actif prescrit en phase asymptomatique ne peut alors être apprécié que sur des arguments paracliniques, difficiles à maîtriser par le patient lui-même ce qui fragilise souvent son adhésion au programme thérapeutique ;
- la décision de traitement oblige à l'annonce diagnostique préalable, ce qui en l'occurrence constitue pour beaucoup de patients la perspective d'une issue fatale ; l'inconfort psychologique majeur qui en résulte doit être mis en balance avec le bénéfice thérapeutique réel apporté par le traitement.

Il faut cependant ajouter qu'il est probable qu'un traitement médicamenteux spécifique prescrit lors d'une maladie métastatique minimale a plus de chances d'être efficace que lors d'une maladie avérée symptomatique, ce que tendent à démontrer les résultats des traitements dits « adjuvants » lors de la phase initiale de traitement. Encore faut-il préciser que le bénéfice de tels traitements n'est démontré que dans certaines situations pathologiques précises de cancers mammaires ou de cancers colorectaux.

Au total, la recherche systématique d'une extension métastatique infraclinique pour toute pathologie tumorale maligne traitée chez un patient ne présentant aucun symptôme, n'est certainement pas une attitude recommandable au cours du suivi standard d'une pathologie maligne traitée ; elle doit être réservée, et alors sans ambiguïté, aux maladies curables en phase métastatique et soigneusement réfléchie dans les autres cas, en particulier chez l'adulte.

► Récidives

La stratégie est différente pour ce qui est du diagnostic précoce des récurrences locales ou locorégionales. En effet, si nombre d'entre elles s'accompagnent, simultanément ou de façon différée, d'une maladie métastatique, beaucoup résumant la maladie évolutive et ouvrent donc la voie à un traitement de deuxième intention définitif.

Cependant, il est nécessaire de distinguer les récurrences survenant après traitement initial « radical » et celles survenant après une thérapeutique dite « conservatrice ». En effet, les premières offrent par définition peu de possibilités techniques de recours, alors que les secondes permettent d'envisager le traitement radical initialement non réalisé.

De ce fait, le suivi des traitements conservateurs doit être particulièrement attentif, à la recherche de signes précoces de récurrence locale. Par exemple :

- cancers mammaires, par l'examen clinique, la mammographie régulière éventuellement complétée d'une IRM, l'abord cytologique et/ou biopsique au moindre doute ;
- cancers colorectaux, par l'endoscopie régulière et l'examen des anastomoses ;
- cancers laryngés, cancers vésicaux par l'endoscopie itérative ;
- cancers prostatiques traités de façon initiale conservatrice (radiothérapie externe, curiathérapie) pouvant éventuellement bénéficier d'une prostatectomie radicale de rattrapage en cas de récurrence locale.

En revanche, après traitement initial radical, le diagnostic précoce, en phase asymptomatique, d'une récurrence ne débouche que très rarement sur une proposition thérapeutique couronnée de succès. Il en est ainsi de la recherche d'une récurrence pelvienne après amputation abdominopérinéale pour cancer rectal, après cystectomie totale pour cancer vésical ou association radiochirurgicale pour cancer utérin. De même, les récurrences après pharyngo-laryngectomie totale ou chirurgie oropharyngée large sont de curabilité très aléatoire. Pour ce qui est des cancers du sein, seules les récurrences pariétales après mastectomie complète peuvent être guéries, en sachant que plus d'un tiers d'entre elles s'accompagnent d'une maladie métastatique.

En conclusion, il apparaît que la recherche anticipée des faits nouveaux tumoraux n'est réellement utile pour le patient que pour les maladies curables en phase de dissémination pour ce qui est des métastases, et pour les patients ayant bénéficié initialement d'un traitement conservateur pour ce qui est des récurrences. Dans les autres cas, l'absence de symptômes doit rendre prudente la démarche diagnostique compte tenu de la difficulté à proposer en cas d'anomalie infraclinique une attitude thérapeutique cohérente et certainement efficace.

► Survenue de symptômes

L'apparition de symptômes cliniques au décours du suivi d'une néoplasie traitée fait naturellement redouter, en particulier par le patient, un fait nouveau tumoral. Il va de soi que tout symptôme mérite attention ne serait-ce que parce qu'il nécessite d'être amélioré. Si dans beaucoup de cas, les faits symptomatiques

sont liés à des faits nouveaux tumoraux, il ne s'agit pas d'une règle intangible. En effet, la survenue de pathologies intercurrentes, les effets secondaires des traitements peuvent également participer à la symptomatologie.

La décision de nouveau traitement spécifique ne peut être prise que devant l'évidence certaine d'une évolution tumorale dont le caractère symptomatique justifie alors à lui seul la prescription. Cette certitude est parfois difficile à obtenir pouvant parfois conduire à des gestes diagnostiques invasifs en particulier dans les syndromes monométastatiques : biopsie dirigée per-radiologique voire biopsie chirurgicale, osseuse, pulmonaire, hépatique, parfois cérébrale.

► Seconds cancers

Le suivi médical d'un patient traité pour cancer ne doit pas faire abandonner les règles médicales générales de diagnostic précoce des autres cancers, en particulier si leur risque de survenue est augmenté par l'antécédent néoplasique lui-même.

Il est donc évident qu'une attitude de bonne pratique clinique comporte le diagnostic précoce :

- des cancers mammaires controlatéraux ;
- des cancers colorectaux successifs ;
- des cancers ORL successifs, mais aussi œsophagiens ou bronchiques ;
- des cancers cutanés multiples.

Il en est de même des associations moins étroites comme les cancers coliques et les cancers mammaires ou du corps utérin, les cancers thyroïdiens et les cancers mammaires, par exemple. Il est clair que dans toutes ces situations, l'antécédent néoplasique constitue un facteur déterminant d'un groupe à risque qui doit donc bénéficier de la prise en charge diagnostique classique en la matière.

Dans d'autres circonstances, où il existe un risque génétique avéré de néoplasies multiples, le suivi doit être très attentif et serré (syndromes sein-ovaire, NEM). Par ailleurs, certains traitements anticancéreux entraînent un excès de risque de second cancer : il en est ainsi du risque global mais faible de second cancer radio- et/ou chimio-induit ou de la prescription adjuvante d'anti-œstrogènes pour les cancers du sein (risque de cancer de l'endomètre).

On peut ajouter que les patients traités pour cancer doivent également bénéficier, en dehors de tout lien épidémiologique, des conseils et des stratégies de prévention et de diagnostic précoce habituellement proposés à la population générale. En d'autres termes, le suivi d'un cancer ORL ne dispense pas d'un TR, la surveillance d'un adénocarcinome parotidien chez la femme d'une mammographie régulière.

► *Suivi médico-social*

Les cancers comme beaucoup d'autres pathologies graves entraînent des conséquences qui dépassent largement le seul cadre médical pour concerner les conditions mêmes d'existence. Le retentissement peut être personnel, physique et/ou psychologique, mais aussi familial, professionnel, financier, social.

La nécessaire durée du suivi après traitement devrait faciliter l'approche et la prise en compte de ces effets secondaires souvent sous-estimés. Cependant, pour beaucoup d'entre eux, la meilleure attitude est préventive ce qui suppose une démarche initiale de « diagnostic médico-social ».

Le contenu de ce diagnostic porte sur les deux grands chapitres, souvent intriqués, du suivi médico-social, la réhabilitation physique et la réinsertion socioprofessionnelle.

► Réhabilitation

La prévention ou la correction des effets indésirables ou des séquelles liés à la maladie et à son traitement doivent être intégrées à la prise en charge initiale. Il en est ainsi de :

- la rééducation scapulobrachiale des opérés du cou ou du sein ;
- la réparation mammaire après chirurgie complète ;
- la rééducation vocale après laryngectomie ;
- la prévention des effets dentaires de l'irradiation salivaire ;
- la rééducation des troubles de la mastication et/ou de la déglutition après chirurgie buccopharyngée ;
- la conservation de sperme avant traitement stérilisant chez les hommes jeunes ;
- l'apprentissage des irrigations coliques après colostomie définitive ;
- la prescription d'un traitement hormonal substitutif après castration ou ménopause induite, sauf contre-indications ;
- la correction des troubles fonctionnels pelviens, y compris sexuels, après traitement régional ;
- l'écoute attentive et la prise en charge des difficultés psychologiques liées au diagnostic et/ou aux traitements, parfois aggravées par une ou plusieurs des difficultés précédentes.

Cette liste d'actions, non exhaustive, montre clairement qu'une réhabilitation précoce et efficace est une démarche largement polydisciplinaire, intimement liée à l'équipe soignante initiale qui a une responsabilité éminente dans la qualité de vie future du patient dont elle a la charge. Dans ce cadre, les associations d'anciens malades jouent un rôle majeur qui peut commencer souvent avant même que le traitement soit réalisé ou achevé. Les consultations de suivi doivent être le lieu privilégié de l'écoute et de la détection des troubles fonctionnels et/ou psychologiques qui sont susceptibles de dégrader la qualité du résultat médical proprement dit, en dehors de tout fait nouveau tumoral.

Le recours à l'aide de professionnels spécialisés (oncopsychologues, psychiatres, stomathérapeutes, stomatologues, diététiciens, kinésithérapeutes...) est alors souvent utile quand il n'a pas déjà été engagé souvent dès la phase initiale de prise en charge.

► Réinsertion

L'insertion du patient dans son cadre habituel de vie n'est pas toujours maintenue après l'épisode cancérologique :

- soit pour des raisons physiques mal ou insuffisamment compensées par les techniques de réhabilitation ;
- soit pour des raisons psychologiques ;
- soit pour des raisons sociales qui peuvent tenir à la perte de confiance de l'environnement du patient en son avenir : employeur, services sociaux, assurances, entre autres.

Spontanément, tout pousse à ce que le patient soit exclu ou s'exclut de lui-même de la vie socioprofessionnelle : congés prolongés, invalidité, refus d'assurance ou d'embauche, etc. Dans la majorité des cas, le patient, déjà largement préoccupé par son état de santé et son avenir personnel, est désarmé face à la complexité des procédures et des démarches. Seule une attention maintenue de son environnement soignant, avec l'aide du médecin traitant et des travailleurs sociaux, pourra lui éviter des déconvenues inutiles :

- arrêt de travail inutilement prolongé pouvant conduire au licenciement ;
- mise en invalidité précipitée ;

- refus d'assurance pour prêt bancaire sans raison médicale explicite ;
- entrave à l'embauche, dans le secteur privé comme dans le secteur public ;
- etc.

Comme précédemment, le diagnostic médico-social initial et les consultations de suivi, permettront aux intervenants de proposer au patient une aide à la fois psychologique et technique souvent déterminante. Il est cependant nécessaire que l'ensemble des professionnels qui interviennent lors du suivi d'un patient traité pour cancer ait une connaissance suffisante des éventualités possibles et des solutions adaptées.

Là aussi, l'intervention de professionnels de la prise en charge psychologique et parfois psychiatrique est souvent déterminante et ce d'autant plus qu'elle aura été mise en œuvre précocement.

■ Suivi médico-scientifique

L'objectif du suivi médico-scientifique est de faire en sorte que les données issues du diagnostic, du traitement et du suivi de la pathologie tumorale d'un patient donné puissent enrichir la connaissance générale et ainsi profiter à la prise en charge des patients à venir. Ce suivi peut être particulièrement codifié dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Cependant, ces démarches de recherche clinique ne concernent qu'une minorité de patients et il est donc nécessaire de ne pas perdre les informations issues des autres observations. Si certaines structures de soins ont une longue habitude de cette observation médico-scientifique prolongée, elle reste encore trop isolée. Le développement de réseaux coordonnés de soins cancérologiques avec constitution de dossiers médicaux communs est certainement une voie de généralisation à tous les patients porteurs de cancers d'un recueil prolongé de leurs observations.

■ Suivi médico-économique

La nécessaire évaluation de la performance réelle des moyens engagés pour la prise en charge des patients porteurs de cancer conduit à la réalisation d'études médico-économiques qui obligent à une connaissance documentée de l'avenir des patients ayant fait l'objet de telle ou telle procédure, diagnostique ou thérapeutique, dont on veut approcher la pertinence. Il s'agit là d'un volet relativement récent du suivi médical en cancérologie mais dont le développement est à l'heure actuelle rapide dans la mesure où la nécessité de choix médico-économiques stratégiques renforce le besoin d'informations de cette nature.

■ CONCLUSION

On voit bien que le suivi des patients traités pour cancer n'est pas exclusivement occupé par la surveillance de la seule maladie initiale, même s'il s'agit naturellement de la préoccupation majeure, en particulier pour le patient. En fait, le suivi ouvre un vaste champ d'attentions et de décisions médicales, mais aussi sociales, psychologiques, scientifiques et économiques, qui en font une partie décisive de la prise en charge des patients, y compris pour ceux qui ne présenteront plus jamais de faits nouveaux tumoraux parce qu'ils auront été guéris.

Points clés

- La prise en charge et l'accompagnement d'un patient porteur de cancer doit tenir compte de l'objectif global poursuivi et de l'histoire naturelle de la maladie en cause.
- Pour un patient en situation de curabilité potentielle, l'information et l'adhésion au traitement sont les premiers objectifs poursuivis. Lors du suivi, la recherche exclusive d'un fait nouveau tumoral n'est pas habituellement, l'attitude la plus utile. Il existe en revanche des situations où le diagnostic précoce d'une rechute, locale voire métastatique, est d'une importance pronostique capitale.
- La guérison d'un patient traité pour un cancer ne peut être affirmée que de façon relative, rétrospective et négative – à savoir l'absence de faits nouveaux en rapport avec l'affection traitée à un délai donné depuis la fin du traitement initial. La probabilité que cette situation corresponde à une guérison effective est fonction des données statistiques concernant les maladies identiques au même stade initial.
- La période de risque de survenue d'un fait nouveau tumoral est d'autant plus courte que la maladie néoplasique est évolutive et/ou le volume tumoral initial important, et inversement.
- La prise en charge d'un patient en phase palliative doit tenir compte d'une part de l'évolutivité de la maladie néoplasique en cause et d'autre part de la balance entre bénéfices et effets secondaires des traitements proposés y compris cancérologiques spécifiques.

Pratique

Cancérologie clinique

Cas cliniques



Cas clinique 1

Monsieur Marcel L., 65 ans, ancien ouvrier métallurgiste, consulte pour des céphalées évoluant depuis 2 ans, s'accompagnant depuis quelques mois d'une obstruction nasale gauche et d'une diminution de l'acuité auditive du même côté. Le patient n'a pas d'antécédents pathologiques notables hormis un tabagisme interrompu il y a 15 ans et une hypertension artérielle peu sévère traitée par β -bloquants.

À l'examen clinique, on note :

- un état général conservé ;
- une hypoacousie gauche importante ;
- l'absence d'adénopathies cervicales palpables ;
- une obstruction nasale complète à gauche, partielle à droite mais infranchissable à la rhinoscopie antérieure ;
- un examen neurologique normal ;
- à la rhinoscopie postérieure indirecte, le rhinopharynx est œdédié, encombré de sécrétions muqueuses qui laissent cependant apercevoir une formation tumorale plus volumineuse à gauche qu'à droite.

Un cancer du rhinopharynx est évoqué.

Questions

- A** Décrivez les types histologiques des carcinomes du rhinopharynx.
- B** Décrivez la fréquence et la répartition géographique des cancers du rhinopharynx.
- C** Quel est le facteur cocarcinogénétique suspecté dans certains cancers du rhinopharynx ?
- D** Décrivez les symptômes pouvant faire suspecter un cancer du rhinopharynx.
- E** Décrivez l'examen clinique à la recherche d'une extension loco-régionale locale d'un cancer du rhinopharynx.
- F** Quels sont les examens complémentaires utiles pour compléter le bilan d'extension tumoral ?

Cas clinique 2

Une jeune femme de 32 ans consulte pour une lésion pigmentée de la cuisse gauche apparue il y a 2 ans au décours d'une grossesse, sous la forme d'une tache brune qui a progressivement augmenté de taille. La lésion mesurait lors de la consultation initiale 22 mm de diamètre et son aspect s'était modifié depuis quelques mois en devenant plus rose et siège d'une ulcération superficielle.

Un dermatologue a effectué une biopsie-exérèse et l'examen pathologique a confirmé la présence d'un mélanome d'extension superficielle (SSM). Il est par ailleurs précisé que l'épaisseur maximale de la lésion est de 3,4 mm correspondant à un niveau 4 de Clark. À l'examen ce jour, il existe une cicatrice linéaire de 3 cm de long, de trophicité correcte, sans anomalie palpable. Le reste de l'examen clinique est normal.

Questions

- A** Décrivez les voies d'extension des mélanomes malins et les méthodes pour les rechercher dans le cas particulier décrit.
- B** Détaillez pour cette observation clinique, le stade et les éléments pronostiques favorables ou défavorables.
- C** Le cancérologue consultant propose une reprise chirurgicale de la cicatrice et la recherche d'un « ganglion sentinelle ». La patiente n'a pas bien compris la démarche proposée et vous demande des informations complémentaires.
- Quels sont les principes du traitement d'un mélanome en phase locale ? Expliquez la technique de la recherche d'un « ganglion sentinelle ».
- D** Si une adénopathie prélevée lors de l'évidement ganglionnaire s'avère métastatique, existe-t-il un traitement adjuvant utile ? Lequel ? Justifiez votre réponse.
- E** Si le ganglion sentinelle n'est pas pathologique, quels sont les objectifs et les recommandations actuelles pour la surveillance de cette patiente et plus généralement des mélanomes malins localisés ?

Cas clinique 3

Une patiente de 50 ans consulte pour une lésion cutanée persistante depuis plusieurs mois, mesurant 5 mm de diamètre, située au niveau de la tempe droite à 1 cm de l'angle palpébral externe. Il s'agit d'un nodule en relief dont le centre déprimé présente une ulcération croûteuse et dont le bourrelet périphérique est translucide avec de fines télangiectasies. La patiente est une enseignante récemment rentrée de Nouvelle-Calédonie, où elle a vécu une vingtaine d'années.

Il s'agit d'une personne blonde aux yeux clairs, sportive et bronzée, avec de multiples éphélides sur le visage, le décolleté et les avant-bras, sans antécédents médicaux par ailleurs.

Questions

- A** Quels sont les facteurs de risque de cancers de la peau présents et/ou absents dans cette observation ?
- B** Quel est le type de cancer cutané à évoquer devant cette lésion ? Sur quels arguments cliniques ? Comment confirmer le diagnostic ?
- C** Quelles sont les possibilités de traitement ? Présentez les arguments de choix.
- D** Quelles sont les chances de contrôle d'emblée et quelle surveillance devra être proposée ? Pourquoi ?

Cas clinique 4

Monsieur T., né en 1932, soit 68 ans, est agent comptable à la retraite. Il a pour antécédent une HTA sous Amlor R. Il a fumé depuis l'âge de 19 ans, 10 à 15 cigarettes par jour jusqu'à 24-25 ans, puis un paquet par jour jusqu'à l'âge de 53 ans, où il a stoppé toute intoxication. Une BPCO est diagnostiquée depuis 1990, avec emphysème. Il est sous bronchodilatateurs (Pulmicort et Combivent). Depuis un mois et demi, il présente une toux persistante. Il pèse 65 kg pour un poids habituel de 70 kg (OMS à 1). Il ressent une dyspnée après les deux étages qu'il montait sans difficulté jusqu'alors pour rentrer chez lui. Il a reçu deux antibiothérapies successives infructueuses pour cette « bronchite traînante ».

L'examen clinique retrouve une discrète hypoventilation de la base droite, isolée. Il n'y a pas de douleurs osseuses, ni d'hippocratisme digital.

La radiographie thoracique met en évidence un syndrome tumoral de la base droite avec atélectasie surajoutée. L'examen tomodensitométrique confirme une formation tumorale au niveau du tronc intermédiaire, de diamètre d'environ 45 mm autour de la bronche intermédiaire, avec atélectasie lobaire moyenne et inférieure droite partielle. Un emphysème centrolobulaire des sommets est associé. Une lame de pleurésie droite est signalée. Il n'y a pas d'adénomégalie médiastinale significative.

La fibroscopie bronchique confirme une formation tumorale du tronc intermédiaire droit, la biopsie retrouvant un carcinome épidermoïde moyennement différencié.

Questions

- A** Quels sont les trois signes les plus fréquemment retrouvés dans les cancers bronchiques tous types et tous stades confondus ?
- B** Quels sont les syndromes paranéoplasiques les plus évocateurs des carcinomes épidermoïdes ?
- C** Quels examens contribuent le mieux au diagnostic des cancers bronchiques ? Discutez les limites de chaque méthode et leur intérêt dans le dossier clinique présenté ici.
- D** Appréciez les chances de guérison au stade présenté par ce patient, en taux de survie à 5 ans.
- E** Quels sont les examens requis par le bilan préopératoire d'un cancer bronchique non à petites cellules ?

Cas clinique 5

Chez ce patient de 50 ans sans antécédent médical notable, une tumeur du pôle inférieur du rein droit de 6 cm de diamètre a été détectée par une échographie faite au décours de l'exploration de douleurs abdominales. Le patient est en excellent état général et l'examen clinique est normal.

La numération sanguine, l'ionogramme sérique et le dosage de la CRP sont normaux. Au scanner l'image de la masse tumorale est renforcée par l'injection de produit de contraste qui ne permet pas par ailleurs d'être sûr de la perméabilité de la veine rénale. L'écho-Doppler abdominal et l'IRM confirmeront l'existence d'un thrombus veineux rénal droit. La veine cave inférieure est libre. Le cliché thoracique est normal.

Une néphrectomie radicale droite est proposée au patient.

Questions

- A** Quels types histologiques de tumeur rénale peut-on attendre ? Lequel est le plus fréquent ?
- B** Décrivez les modes d'extension des cancers du rein. Appréciez les examens effectués chez ce patient lors du bilan d'extension.
- C** À l'aide de la classification TNM, classez la tumeur sur les données préopératoires.
- D** Argumentez la proposition de chirurgie radicale. Définissez et appréciez les risques de la chirurgie conservatrice.

Cas clinique 6

Madame Lucienne H., 43 ans, présente une tumeur palpable, mesurée à 1,5 cm dans le quadrant supéro-externe du sein droit sans adénopathie axillaire perceptible à l'examen clinique. La mammographie montre en regard de la formation palpée, une opacité irrégulière, siège de microcalcifications hétérogènes situées dans et hors de l'opacité. Une ponction à l'aiguille fine a ramené des cellules fortement suspectes d'être malignes.

La patiente est adressée en consultation dans la perspective d'une chirurgie, mais fait d'emblée savoir qu'elle est formellement opposée à une mastectomie totale.

Questions

- A** Quelles sont les modalités chirurgicales possibles pour un cancer du sein à ce stade ?
- B** Après chirurgie conservatrice, quels sont les paramètres prédictifs d'une récurrence intramammaire ?
- C** Quel est l'apport de la radiothérapie postopératoire au contrôle de la maladie ?
- D** Décrivez les chances de guérison de la patiente et les paramètres pronostiques découlant de cette observation.

Cas clinique 7

Madame Brigitte L., 32 ans, mariée, vient d'achever le traitement d'un cancer du sein du sein gauche classé $T_1N_0M_0$. Elle a été traitée par chirurgie conservatrice, suivie d'une chimiothérapie adjuvante et d'une radiothérapie loco-régionale. Après une période d'aménorrhée, ses règles sont réapparues 4 mois après la fin de la chimiothérapie.

La patiente s'inquiète d'une congestion mammaire et de douleurs persistantes dans le sein traité. L'examen montre une augmentation de taille du sein avec un aspect de peau d'orange, une chaleur locale, une pigmentation. Il existe par ailleurs, un discret œdème au niveau du coude et de l'avant-bras gauches, avec une différence de circonférence de plus de 2 cm avec le côté droit.

La patiente s'inquiète de ces manifestations et profite de la consultation pour vous interroger sur les méthodes de contraception adaptées à sa situation ainsi que sur les possibilités de grossesse car elle n'a que 32 ans et n'a pas eu encore d'enfants.

Questions

- A** La symptomatologie présentée par la patiente est-elle en rapport avec une éventuelle récidence du cancer traité ?
- B** Quels conseils contraceptifs peut-on donner à cette patiente ?
- C** Dans quelles conditions une grossesse est-elle envisageable ?
- D** Comment traiter l'œdème du membre supérieur ?
- E** Décrivez et expliquez à la patiente les objectifs et les modalités de son suivi post-thérapeutique.

Cas clinique 8

Madame Colette C., 32 ans, nulligeste, se présente pour une consultation gynécologique annuelle systématique. À l'âge de 25 ans, les frottis cervicovaginaux avaient permis de découvrir des lésions condylomateuses, traitées par vaporisation laser.

Les frottis cervicovaginaux réalisés montrent des lésions de type CIN 2-3. Une colposcopie est alors pratiquée, permettant une cartographie des zones acidophiles et iodo-négatives qui sont biopsiées. L'analyse histologique des biopsies retrouve des lésions cervicales de type CIN 3.

Une conisation est alors proposée qui permet l'exérèse de toutes les zones acidophiles et iodo-négatives. L'histologie de la pièce opératoire conclut à la présence de lésions de type CIN 3 avec un foyer invasif de 4 mm de large, franchissant la membrane basale sur 2 mm de profondeur. Toutes les limites d'exérèse passent en zone saine.

Questions

- A** Quel est le marqueur tumoral indiqué dans le diagnostic des cancers du col de l'utérus ?
1. CA 125.
 2. CA 15.3.
 3. SCC.
 4. α foetoprotéine.
 5. Aucun.
- B** Quel est le stade clinique selon la classification de la FIGO ?
1. Stade 0.
 2. Stade Ia1.
 3. Stade Ia2.
 4. Stade Ib1.
 5. Stade Ib2.
- C** Quels examens sont à prévoir pour le bilan d'extension d'un cancer du col de l'utérus à ce stade ?
1. Scanner pelvien.
 2. Cystoscopie et rectoscopie.
 3. Enzymes hépatiques.
 4. Lymphographie pelvienne.
 5. Aucun.
- D** Quelles sont les chances de survie à 5 ans pour cette patiente ?
1. 100 %.
 2. 90 %.
 3. 75 %.
 4. 65 %.
 5. 50 %.

Cas clinique 9

Madame R. est une Antillaise de 52 ans. Elle habite la région parisienne depuis sa petite enfance. Elle a été traitée, il y a 15 ans pour un cancer du sein. Son médecin de famille la voit régulièrement pour la surveiller et traiter par ailleurs une hypertension artérielle modérée. Elle s'inquiète d'une pesanteur pelvienne persistante et ce d'autant plus que sa sœur cadette a été opérée récemment d'un « kyste » de l'ovaire.

Dossier médical :

- 3 enfants allaités ;
- contraception orale pendant 5 ans ;
- cancer du sein de stade I traité par tumorectomie, évidemment axillaire et radiothérapie. Les récepteurs hormonaux étaient positifs ;
- mère décédée d'un cancer du sein et sœur traitée par chimiothérapie pour le « kyste » de l'ovaire.

Questions

- A** La patiente s'inquiète d'un risque de cancer de l'ovaire. Décrivez l'épidémiologie des cancers de l'ovaire en France : incidence, mortalité.
- B** Quel est le profil d'âge des différents types de cancers de l'ovaire ?
- C** Cette patiente a-t-elle des facteurs particuliers de risque de cancer de l'ovaire ?
- D** Peut-on proposer une attitude préventive ou une démarche de diagnostic précoce ?

Cas clinique 10

Monsieur L., âgé de 58 ans, ouvrier maçon, alcoololo-tabagique, présente un carcinome épidermoïde bien différencié de l'hypopharynx gauche révélé par une dysphagie avec odynophagie. Un examen endoscopique sous anesthésie générale a mis en évidence une tumeur développée à partir du sinus piriforme gauche étendue vers le haut à l'oropharynx, vers le bas à la bouche de l'œsophage et atteignant en dedans la paroi postérieure de l'hypopharynx. Le larynx est mobile. Le TDM montre une adénopathie sus-hyoïdienne gauche de 3 cm de diamètre, d'aspect nécrotique, cliniquement palpable. La tumeur est classée T3 N2a M0. Un traitement chirurgical est refusé en première intention du fait de l'extension locale et il est décidé un traitement médical associatif par radiothérapie externe et chimiothérapie concomitante par voie générale (cisplatyl hebdomadaire à visée radiosensibilisante). Au moment du diagnostic, le patient pesait 55 kg pour 1 m 64 (moins 6 kg en 3 mois).

Vous le voyez en consultation au début de la quatrième semaine du traitement radiochimiothérapique simultané.

Questions

- A** Quel(s) est (sont) le(s) objectif(s) de votre interrogatoire et de votre examen clinique ? Décrivez les éléments de votre interrogatoire et de votre examen clinique.
- B** Le patient présente une mucite sévère douloureuse. Donnez les grandes lignes des causes et du traitement de cette mucite.
- C** Le patient pèse ce jour 48 kg. Le bilan biologique effectué quelques jours auparavant montre un taux d'albuminémie à 25 g/l. Quelles sont les données de l'observation qui vous permettent de dire que ce patient présente un état de dénutrition ? Donnez les orientations du traitement que l'on peut lui proposer.
- D** Vous le revoyez un mois après la fin du traitement. Vous observez une bonne efficacité thérapeutique, la mucite est en bonne voie de cicatrisation. Il pèse 50 kg. Il fume toujours et avoue boire encore un litre de vin par jour environ. À la question « Docteur, mon arrêt de travail se termine dans deux jours et je ne peux pas encore reprendre mon travail, d'ailleurs je ne sais pas si je pourrai reprendre un jour, que dois-je faire ? », que répondez-vous ?
- E** Quels seront vos objectifs de surveillance ultérieure (une fois le primotraitement terminé) ?
- F** Quel(s) examen(s) complémentaires demanderez-vous dans le cadre de cette surveillance ?

Cas clinique 11

Madame D. est âgée de 42 ans. Elle a trois enfants (14, 11 et 8 ans). Son mari est militaire, souvent en déplacement loin de son domicile. Elle est traitée par hormonothérapie (anti-estrogène et agoniste de la LH-RH) pour un cancer du sein en phase de dissémination osseuse.

Vous ne l'avez pas vu depuis 6 mois. Elle se présente à votre consultation de surveillance douloureuse (fémur droit, humérus gauche, rachis et grill costal), nauséuse, un peu confuse. Elle décrit enfin une polydipsie et une constipation opiniâtre. Ces signes cliniques se sont installés depuis environ dix jours.

Questions

- A** Quels sont les arguments de cette observation qui vous permettent d'évoquer le diagnostic d'une hypercalcémie ?
- B** Quel(s) est (sont) le(s) diagnostic(s) différentiel(s) à évoquer ?
- C** Quel(s) examen(s) complémentaire(s) réalisez-vous pour confirmer l'hypercalcémie ?
- D** Quels principes thérapeutiques allez-vous mettre en place dans l'immédiat pour corriger l'hypercalcémie ?
- E** Après correction de l'hypercalcémie, vous organisez un nouveau bilan d'extension de la maladie néoplasique : la radiographie thoracique et l'échographie hépatique sont normales, en revanche la scintigraphie osseuse montre une aggravation confirmée par les clichés osseux centrés sur les foyers d'hyperfixation notamment au niveau de la diaphyse du fémur droit où il existe une lyse osseuse avec rupture de la corticale. Donnez les grandes lignes du traitement que vous allez envisager.
- F** Après votre traitement, elle va mieux et vous envisagez un retour à domicile. À sa question « Je ne peux plus assumer seule le travail à la maison avec trois enfants, mon mari est souvent absent », comment pouvez-vous l'aider ?



Cas clinique 12

Un homme de 52 ans termine son traitement pour un adénocarcinome lieberkhü-nien bien différencié du côlon droit classé stade C de Dukes. Il a été traité par hémicolectomie première puis chimiothérapie adjuvante (acide folinique et 5-fluorouracile).

Il n'existe aucun antécédent familial de cancer digestif, notamment colique.

Questions

- A** Quels seront les objectifs de la surveillance ultérieure ?
- B** Quel sera votre examen clinique lors de chaque consultation ?
- C** Demanderez-vous des examens biologiques complémentaires dans le cadre de ce suivi ? Si oui, lesquels ?
- D** Demanderez-vous d'autres examens complémentaires ? Si oui, lesquels ?
- E** Deux ans après le primotraitement l'échographie hépatique révèle deux localisations secondaires, l'ACE est élevé à 50 UI/ml pour une normale < 5 UI/ml. Le bilan biologique hépatique n'est pas perturbé. Le reste du bilan d'extension est négatif. Il est en bon état général, asymptomatique. Quel(s) type(s) de traitement(s) pourra-t-on discuter ?



Cas clinique 13

Madame P., femme de ménage salariée dans une entreprise de nettoyage, est âgée de 48 ans. Le 15 mai 2002, elle a bénéficié d'une tumorectomie + évidement axillaire gauche pour un T2 N0 M0 du QSE du sein gauche. Le compte rendu histologique fait état d'un adénocarcinome canalaire infiltrant de grade III, exprimant fortement les récepteurs hormonaux, mesurant 35 mm, accompagné de 3N⁺ sur 14 ganglions ramenés par l'évidement axillaire. Une chimiothérapie adjuvante lui a été proposée. La patiente est très inquiète mais accepte le traitement dont elle reçoit le premier cycle selon le protocole FEC100, le 15 juin 2001.

Questions

- A** Quel(s) élément(s) sont à l'origine de l'indication du traitement adjuvant ?
- B** À la question de la patiente : « Docteur, je veux avoir une perruque. Est-ce que cela me sera remboursé ? », que lui répondez-vous ?
- C** Quels sont les principes du traitement anti-émétisant prescrit au décours d'une chimiothérapie ?
- D** Médecin de garde, elle vous appelle à son domicile le 25 juin car elle est fébrile. Quel diagnostic envisagez-vous ? Quel sera votre examen clinique et quel(s) examen(s) complémentaire(s) allez-vous demander ?
- E** À la fin de la chimiothérapie, elle reçoit une radiothérapie sur le sein opéré et les aires ganglionnaires mammaires internes et sus-claviculaires homolatérales. Vous lui prescrivez un traitement hormonal par tamoxifène (anti-estrogène). Quels seront les objectifs de la surveillance ultérieure, une fois le primotraitement terminé ?
- F** Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demanderez-vous dans le cadre de cette surveillance ?
- G** Vous la revoyez à un an du diagnostic, soit presque 6 mois après la fin du traitement : elle est en bon état général mais garde un syndrome anxio-dépressif marqué. Elle est toujours en congé de longue maladie et n'envisage pas de reprendre son activité professionnelle en raison d'une gêne fonctionnelle parfois douloureuse au niveau de l'épaule et du bras gauches. Que lui proposez-vous pour l'aider ?

Cas clinique 14

Monsieur T. est âgé de 68 ans. Il est traité depuis 9 mois par hormonothérapie pour un adénocarcinome de la prostate en phase de dissémination osseuse (métastases féminales, rachidiennes, crâniennes). Il présente depuis environ un mois une altération marquée de l'état général (asthénie, anorexie) et une majoration des douleurs osseuses. Son traitement antalgique est le suivant : paracétamol codéiné 3 glj. Vous le voyez à son domicile : il décrit une douleur bien précise de topographie radiculaire au niveau du rachis dorsal moyen, des dysesthésies au niveau des membres inférieurs. Il vous dit : « Hier je suis tombé : mes jambes m'ont lâché. » Votre examen neurologique montre une paraparésie symétrique, une hypoesthésie des membres inférieurs remontant jusqu'à l'ombilic. Les réflexes ostéo-tendineux des membres inférieurs sont abolis pour certains, très vifs pour d'autres.

Questions

- A** Quel(s) diagnostic(s) évoquez-vous ? Précisez-en les éléments contenus dans l'observation.
- B** Quelle conduite à tenir adoptez-vous ?
- C** Quel(s) examen(s) complémentaire(s) demandez-vous ?
- D** Quel(s) traitement(s) instaurez-vous dans l'urgence ? Décrivez également les grandes lignes du projet thérapeutique.

Cas clinique 15

Monsieur R. a été traité, il y a 18 mois, pour un adénocarcinome bronchique bien différencié stade III par chirurgie suivie de radiothérapie externe postopératoire. Il a présenté il y a 9 mois un syndrome métastatique osseux traité par chimiothérapie (six cycles de Cisplatyl et Navelbine) terminée il y a 4 mois. Vous êtes appelé en urgence à son domicile à la suite d'un « malaise ». À votre arrivée, le patient est confus. Son épouse vous décrit une perte de connaissance précédée de mouvements incontrôlés. Il a perdu ses urines et s'est mordu la langue.

Questions

- A** Quel examen clinique doit être réalisé dans le cadre de la surveillance d'un patient traité pour un cancer bronchique métastatique ?
- B** Faut-il dans ce cadre demander des examens complémentaires. Si oui, le(s) quel(s) ?
- C** Quel diagnostic évoquez-vous à son domicile ?
- D** Une fois plus éveillé, il vous dit qu'il présente des céphalées depuis plusieurs jours. Précisez votre examen clinique.
- E** Comment confirmer votre diagnostic ? Décrivez brièvement ce que vous recherchez.
- F** Quel(s) traitement(s) immédiats prescrivez-vous (donner les grandes lignes) ?

Réponses

Cas clinique 1 Cancer du rhinopharynx

A Pour les carcinomes, on distingue :

- carcinome malpighien spinocellulaire kératinisant ;
- carcinome non kératinisant ;
- carcinome indifférencié.

Les carcinomes différenciés sont plutôt rencontrés dans les pays à faible risque (Europe), les formes peu différenciées dans les régions d'« endémie ».

Les autres tumeurs sont représentées essentiellement par des lymphomes le plus souvent de haut grade.

B Les cancers du rhinopharynx sont rares en Europe et en Amérique du Nord où ils représentent 3 % des cancers des VADS. Les régions à très forte incidence sont l'Asie du Sud-Est, la Chine du Sud, où l'incidence peut atteindre 20 à 30 pour 100 000 habitants. Le Moyen-Orient, le Maghreb sont des zones à risque intermédiaires.

C Le facteur cocarcinogénétique majeur des carcinomes du rhinopharynx est le virus d'Epstein-Barr (EBV). Une sérologie EBV positive peut être utile pour le diagnostic d'adénopathies cervicales révélatrices sans maladie muqueuse visible. Il est également possible de rechercher le virus EBV par hybridation in situ sur les prélèvements biopsiques tumoraux.

D Les adénopathies cervicales inaugurales, souvent postérieures et hautes, constituent un mode de révélation fréquent (deux tiers des cas).

Les signes otologiques sont en rapport avec l'obstruction tubaire et l'otite séreuse : hypoacousie de

transmission, acouphènes, vertiges, otite aiguë séreuse.

Les signes rhinologiques associent une obstruction nasale uni- ou bilatérale, des épistaxis, une rhinorrhée muco-sanglante.

Les manifestations neurologiques éventuellement associées peuvent être des céphalées persistantes, un trismus, des douleurs hémifaciales, une diplopie.

E L'examen recherche essentiellement les signes d'une extension haute vers les structures neurologiques :

- atteinte sphénoïdale : recherche d'une diplopie (VF paire), exophtalmie, amaurose ;
- atteinte de l'apex pétreux : anesthésie douloureuse de l'hémiface ;
- trismus témoignant d'une extension latérale vers la fosse ptérygomandibulaire.

F L'examen clinique permet une description tumorale, un relevé précis d'éventuelles adénopathies cervicales et la mise en évidence ou non de signes associés, notamment neurologiques. Il est en outre nécessaire de pratiquer :

- une endoscopie sous anesthésie générale avec biopsie ;
- un TDM ou mieux une IRM explorant le cavum, la base du crâne, les espaces pharyngés latéraux ;
- une radiographie thoracique ;
- une échographie hépatique ;
- dans les cancers peu différenciés, une scintigraphie osseuse initiale de référence.

Cas clinique 2 Mélanome malin

A Les cellules mélaniques envahissent le réseau lymphatique du derme et suivent le courant lymphatique jusqu'aux ganglions régionaux : pour le membre inférieur, les ganglions inguinaux superficiels et profonds, puis iliaques et rétropéritonéaux lombo-aortiques.

Les ganglions sont envahis dans environ 20 % des mélanomes, ce risque étant significatif pour des tumeurs supérieures à 0,75 mm d'épaisseur (indice de Breslow), constituant un indicateur de risque d'une extension métastatique viscérale.

Les sièges les plus fréquents de métastases viscérales, avec ou sans extension ganglionnaire associée, sont la peau voisine ou le long du trajet lymphatique (nodules en transit), les poumons, le cerveau, le foie, plus rarement le squelette, le péritoine ou la plèvre.

Le risque de métastases est faible au stade décrit dans l'observation présentée, le bilan d'extension se limitant alors à l'inspection de tout le revêtement cutané, la palpation du membre à la recherche de nodules en transit, la palpation des ganglions ingui-

naux, du foie, des creux sus-claviculaires, un cliché thoracique, un bilan biologique standard.

Suivant la symptomatologie associée, il peut être pratiqué un scanner abdominal (foie, ganglions rétropéritonéaux) thoracique ou cérébral. Il n'y a pas de marqueur sérique spécifique.

- B** La classification internationale se fonde sur les travaux de Clark et de Breslow en fonction de l'extension en profondeur. La stadification de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer) est plus utilisée que la classification au TNM.

Il s'agit d'un pT3b ($> 3 \text{ mm} < 4 \text{ mm}$) N0 soit un stade II TNM.

Les stades II présentent des taux de guérison très divers (entre 10 et 80 %) en fonction :

- du type histologique (le SSM a le meilleur pronostic) ;
- du sexe (pronostic meilleur chez la femme que chez l'homme) ;
- de la topographie (pronostic meilleur pour les membres) ;
- de l'extension ganglionnaire possible même en l'absence d'adénopathie palpable.

- C** a) La reprise chirurgicale de la zone d'exérèse initiale a pour but d'obtenir des marges périlésionnelles suffisantes qui sont consensuellement fixées à :

- 1 cm pour les tumeurs inférieures ou égales à 1 mm d'épaisseur ;
- 2 cm pour les tumeurs entre 1 et 2 mm ;
- 3 cm pour les tumeurs supérieures à 3 mm.

Dans le cas particulier, compte tenu de la taille lésionnelle initiale, les marges ne sont pas suffisantes et justifient la reprise.

b) L'absence d'adénopathie palpable n'est pas synonyme de l'absence de tout envahissement qui, dans le cas particulier, peut atteindre 20 %. La technique du ganglion sentinelle a pour objectif de repérer par méthode isotopique ou colorimétrique le premier ganglion satellite de la tumeur, de le prélever et de l'analyser. L'évidemment n'est complété que si l'examen histologique extemporané montre une métastase.

- D** En cas d'adénopathie(s) métastatique(s) régionale(s), le taux de guérison se situe entre 30 et 40 %. Il n'y a pas à ce jour de traitement adjuvant ayant fait la preuve formelle de son efficacité. Parmi les options possibles (radiothérapie de la zone d'évidemment, chimiothérapie, immunothérapie), l'interféron apporterait les meilleurs résultats en augmentant le taux de guérison de 10 %.

- E** Les objectifs du suivi post-thérapeutique sont les suivants :

- diagnostic précoce d'un second mélanome malin éventuel par l'examen clinique trimestriel pendant un an puis tous les 6 mois pendant deux ans, et enfin tous les ans ;
- éducation du patient et éventuellement de sa famille à l'auto diagnostic précoce et à la protection solaire ;
- diagnostic précoce d'une récurrence locale ou ganglionnaire accessible à un traitement chirurgical ;
- amélioration des effets iatrogènes en particulier les lymphoedèmes fréquents après évidement inguinal complet.

Le diagnostic précoce des métastases n'apporte pas d'avantages notables pour le patient en l'absence de traitement efficace de la maladie métastatique.

Cas clinique 3 Carcinome cutané

- A** La patiente présente un phototype sensible (peau claire, yeux clairs, phanères blonds). L'irradiation solaire est ainsi le facteur essentiel, notamment en cas de personne à phototype sensible séjournant près de l'équateur, les expositions solaires ayant un effet cumulatif expliquant l'âge relativement jeune de survenue.

En revanche, les autres facteurs de risque ne sont pas présents : hydrocarbures, goudrons, arsenic, rayons X, plaies chroniques, immunodépression des greffés, gnodermatoses comme les naevi basocellulaires ou le xeroderma pigmentosum.

- B** Il s'agit d'un carcinome basocellulaire : lésion siégeant en zone découverte, d'évolution lente, présentant un aspect nodulaire perlé avec ulcération centrale et fines télangiectasies sur le bourrelet périphérique. Le diagnostic est affirmé par l'examen histologique après biopsie sous anesthésie locale.

- C** Les options possibles pour le traitement des carcinomes cutanés sont multiples :

- cryothérapie,
- chimiothérapie en application locale,
- électrocoagulation ou vaporisation laser,
- curiethérapie interstitielle,
- radiothérapie externe,
- chirurgie.

Seules la chirurgie et les méthodes radiothérapiques ou curiethérapiques sont adaptées au traitement curatif de la lésion décrite.

Dans le cas particulier, la lésion siège en zone plane, à distance relative d'une région orificielle. Il pourra donc être proposé soit une chirurgie d'exérèse avec suture simple ou lambeau local soit une curiethérapie utilisant des fils d'iridium 192.

Dans les deux cas, la guérison est acquise dans plus de 95 % des cas.

- D** Les résultats sont excellents avec plus de 95 % de contrôle définitif. Les récides après traitement surviennent après chirurgie trop étroite ou défaut technique lors d'une curiethérapie notamment dans les zones anatomiquement complexes (nez, sillon rétro-auriculaire, commissure labiale) ou lors de tumeurs volumineuses de plus de 2 cm.

Le risque de récidence ganglionnaire est nul comme celui de métastase viscérale.

En revanche, plus de 50 % des patients présentent un nouveau carcinome cutané dans un autre territoire découvert, justifiant une surveillance prolongée des téguments et une éducation des patients (auto-surveillance et protection solaire).

Enfin, le risque de mélanome malin est lui aussi augmenté par l'exposition solaire notamment chez les sujets comme la patiente décrite.

Cas clinique 4 Cancer bronchopulmonaire

- A** Toux, dyspnée, douleur thoracique et hémoptysie représentent les manifestations les plus fréquentes. Les signes généraux sont retrouvés dans 50 % des cas (asthénie, altération d'état général). Les découvertes systématiques chez des patients asymptomatiques représentent moins de 10 % des cas.

- B** Les syndromes paranéoplasiques sont présents en moyenne dans 15 % des cancers bronchiques, avec en premier lieu l'hippocratisme digital. Il fait partie de l'ostéarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie, associé à des arthropathies symétriques des poignets, des chevilles et/ou des genoux.

En l'absence de tout syndrome métastatique osseux, l'hypercalcémie est classiquement liée aux carcinomes épidermoïdes, par sécrétion d'un peptide proche de la PTH.

Les autres syndromes endocriniens sont plus en relation avec les carcinomes à petites cellules, en particulier le syndrome de Schwarz-Bartter ou le syndrome de Cushing.

Enfin, diverses affections neurologiques peuvent se rencontrer : encéphalites paranéoplasiques, syndrome de Lambert-Eaton.

- C** L'endoscopie trachéobronchique est l'examen diagnostique de même si la rentabilité diagnostique des biopsies bronchiques au cours de cet examen est faible pour une tumeur périphérique (la visualisation directe s'arrête aux bronches sous-segmentaires).

La médiastinoscopie n'a d'intérêt que dans le cas d'adénopathies médiastinales posant le problème de leur nature notamment devant des adénopathies controlatérales suspectes.

La ponction transpariétale permet des prélèvements histologiques au niveau des tumeurs très périphériques inaccessibles à l'endoscopie bronchique. Il existe un risque de pneumothorax dans environ 20 à 25 % des cas. Dans ces situations, la thoracotomie, lorsque le patient est opérable, peut constituer le temps diagnostique de choix immédiatement suivi de l'exérèse carcinologique.

- D** Le patient présente une tumeur classée T2 N0 M0, la survie moyenne étant de 40 % à 5 ans pour les patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'exérèse. Pour les patients inopérables, la survie est en général sensiblement moins bonne.

Les affections associées peuvent influencer le pronostic par leur évolution propre, notamment une BPCO sévère comme dans le cas particulier.

Le type histologique épidermoïde est toujours de meilleur pronostic, en particulier par rapport aux adénocarcinomes.

- E** En cas de tumeur bronchique potentiellement opérable, la recherche d'une localisation secondaire est indispensable :

- exploration TDM des surrénales et du foie ;
- la scintigraphie osseuse n'est justifiée qu'en cas de symptomatologie osseuse, couplée à des clichés centrés.

Cas clinique 5 Cancer du rein

- A** Les principaux types histologiques sont :

- le cancer à cellules claires (80 %), plus ou moins bien différenciés. Le grade histologique est un bon indicateur pronostique ;
- le cancer tubulo-papillaire (5 %) ;
- le cancer de type oncocyttaire (10 %) de meilleur pronostic que les précédents.

- B** Bilan d'extension

- Extension locale

Les cancers à cellules claires se développent dans la corticale du rein, avec des localisations multiples dans 10 % des cancers de plus de 3 cm. Après avoir franchi la capsule, la tumeur envahit la graisse péri-rénale, le fascia de Gérota et peut

se fixer à la paroi abdominale postérieure et/ou aux organes voisins (aux surrénales, à droite au foie, à gauche au diaphragme). Vers le hile, la tumeur envahit à la veine rénale, le thrombus néoplasique s'étendant à la veine cave inférieure dans 10 % des cas.

• Extension lymphatique

Les premiers relais sont les ganglions du pédicule rénal, envahis dans 30 à 40 %, puis les ganglions lombo-aortiques.

• Métastases

Le potentiel métastatique des cancers du rein est très élevé, 30 % des malades se présentant d'emblée avec des métastases viscérales, essentiellement pulmonaires, osseuses, cutanées mais aussi hépatiques et cérébrales.

• Examens

Dans l'observation présentée, le patient a bénéficié de l'examen clef à savoir la tomodensitométrie abdominale qui permet le diagnostic d'un envahissement de la graisse périrénale et des organes voisins, d'un thrombus de la veine rénale ou de la veine cave inférieure, enfin d'éventuelles adénopathies pédiculaires et lombo-aortiques. L'IRM, comme dans le cas particulier, permet de mieux apprécier l'extension vasculaire veineuse.

• Au-delà des examens pratiqués, il aurait été utile de connaître :

- le résultat de la FNS à la recherche d'une polyglobulie, d'une anémie ferriprive, un BES pour la recherche d'une hypercalcémie métastatique ou para-néoplasique, des tests hépatiques (recherche du syndrome de Stauffer) et des tests de la fonction rénale (créatinémie, clairance à la créatinine) ;
- la recherche de métastases extra-abdominales par un scanner thoracique et par éventuelle-

ment une scintigraphie osseuse en cas de symptômes ;

- l'urographie intraveineuse qui garde un intérêt dans l'évaluation fonctionnelle de l'autre rein ;
- l'angiographie digitalisée qui a le plus souvent remplacé l'artériographie sélective, sauf dans le cas d'une embolisation préopératoire ou d'une chirurgie conservatrice ;

Enfin, il n'y a pas de marqueur sérique utile du cancer du rein.

C La classification la plus utilisée en Europe est le TNM (1998). Dans ce cas, la classification actuelle est T3b N0 M0. L'état des ganglions sera précisé par l'exploration opératoire et l'examen anatomopathologique de la pièce de néphrectomie.

D La néphrectomie radicale avec curage ganglionnaire hilair est le traitement standard, enlevant en bloc le rein avec la graisse périrénale et le fascia de Géota.

La chirurgie conservatrice, ou néphrectomie partielle, est envisagée pour les cancers sur rein unique, ou en cas d'insuffisance rénale ou de cancer bilatéral. Dans les autres cas, la néphrectomie partielle est discutée en raison de la fréquente multifocalité des cancers du rein et du risque de récurrence dans le rein restant. Les bonnes indications sont des tumeurs inférieures à 3 cm et situées au niveau d'un pôle.

Au stade III, l'exérèse chirurgicale est élargie à la demande en fonction des envahissements locaux. Le curage ganglionnaire lombo-aortique est recommandé dans les tumeurs T3 et chaque fois qu'un envahissement est suspecté (N1 et N2).

Dans les cancers envahissant la veine rénale ou cave, une thrombectomie après clamping veineux est indiquée. Pour les thrombus de la veine cave sus-hépatique, un by-pass cardiopulmonaire est nécessaire. Une embolisation préopératoire réduit le saignement en cas de tumeur hypervasculaire.

Cas clinique 6 Cancer du sein non métastatique

A La patiente présente un cancer de stade I (T1 N0 M0) pour lequel les options chirurgicales sont :

- une tumorectomie associée à un évidement axillaire ;
- une mastectomie radicale modifiée avec évidement axillaire (opération dite de Patey).

Le choix entre chirurgie conservatrice du sein et mastectomie dépend du volume de la tumeur par rapport à celui du sein et de sa situation par rapport au mamelon. La chirurgie conservatrice est idéale pour les tumeurs de moins de 2 cm et peut être étendue à des tumeurs de 3 cm de diamètre quand le sein est volumineux et que la tumeur est loin de la région mammelonnaire.

B La fréquence des récurrences intramammaires après chirurgie conservatrice du sein augmente avec :

- des marges insuffisantes autour de la résection a fortiori des berges envahies ;
- la présence d'une composante intracanalair extensive de type comédocarcinome ;
- une lésion multifocale.

Dans le cas particulier, la taille et le siège de la tumeur plaident pour une chirurgie conservatrice mais l'image mammographique est en faveur d'une probable composante intracanalair, peut-être extensive et multifocale.

Il est ainsi capital de déterminer avec précision l'état des berges de la tumorectomie par l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire.

Si l'examen montre une composante intracanalalaire extensive à type de comédocarcinome, et/ou si les berges sont envahies, et/ou si le cancer est multifocal, une mastectomie complémentaire est alors indiquée.

- C** Il est acquis que la radiothérapie mammaire postopératoire améliore le contrôle local de la maladie. La radiothérapie diminue les récides dans le sein conservé après tumorectomie ou dans la paroi thoracique après mastectomie. La réduction des récides locales améliore sensiblement le pronostic vital et les taux de survie à 5 et à 10 ans pour une patiente ayant un stade I de la maladie.



Cas clinique 7 Suivi d'un cancer du sein traité

- A** Les manifestations mammaires ne sont probablement pas dues à une récide, mais plutôt aux effets secondaires subaigus de la radiothérapie externe sur le sein opéré dont le drainage normal a été modifié par l'évidement axillaire.

Ils associent œdème, érythème, inconfort douloureux et peuvent s'accompagner d'un léger œdème du membre supérieur homolatéral. Ces effets secondaires, inconstants, surviennent quelques semaines ou mois après l'irradiation.

Si la mammographie et l'échographie du sein ne montrent pas d'image anormale, la patiente peut être rassurée en lui indiquant que ces troubles peuvent persister jusqu'à fin de la première année.

L'œdème du bras est dû à la stase lymphatique consécutive à l'évidement axillaire.

- B** Une contraception est indiquée pendant et après le traitement pendant une durée de trois à cinq ans. Les risques de la contraception hormonale après cancer du sein ne sont pas clairement établis, la contraception médicamenteuse estroprogestative étant en principe contre-indiquée car les œstrogènes sont considérés comme des facteurs de croissance du tissu mammaire et des cancers expérimentaux.

Une contraception mécanique par stérilet est adaptée et dans le cas particulier (nulliparité et souhait de grossesse) l'utilisation de préservatifs et de spermicides est encore mieux.

Une contraception orale par les progestatifs est envisageable mais sa sécurité est moins bonne que celle de la contraception estroprogestative.

- C** Les études cas-témoins n'ont pas mis en évidence d'effets néfastes des grossesses ultérieures sur le pronostic des patientes traitées pour cancer du sein.

La chimiothérapie a un effet tératogène si elle est administrée pendant les trois premiers mois de la grossesse, mais elle ne compromet pas ultérieurement l'avenir gravidique. Le fonctionnement des ovaires, suspendu durant la chimiothérapie, est sus-

Dans le cas particulier, si la patiente persiste dans son refus de mastectomie totale, après une chirurgie partielle éventuellement insuffisante (cf. réponse C), une irradiation du sein lui sera proposée.

- D** Quelle que soit l'option chirurgicale, les chances de guérison sont très bonnes pour les cancers centimétriques. Les taux de survie à 5 ans sont de l'ordre de 80 à 90 %. En cas de chirurgie conservatrice suivie d'irradiation, le taux des récides locales reste inférieur à 10 % à 10 ans. Le pronostic sera cependant sensiblement influencé par le résultat de l'évidement axillaire, la détermination du grade histologique et la recherche de récepteurs hormonaux dans la tumeur primitive.

ceptible de reprendre normalement dans les mois suivants. Il n'y a pas d'augmentation du risque d'avortement spontané ou de malformation fœtale.

Une grossesse n'est contre-indiquée que chez les patientes ayant une évolution métastatique. On conseille habituellement un délai d'attente de deux à trois ans après la fin du traitement et de n'entreprendre la grossesse qu'après réalisation d'un bilan d'extension.

L'allaitement avec le sein non traité est déconseillé par la plupart des auteurs.

- D** L'œdème est dû à la stase lymphatique par blocage du flux lymphatique au niveau de l'évidement axillaire. Un œdème discret et transitoire est fréquent au sixième mois et peut disparaître par développement de voies lymphatiques collatérales. Le lymphœdème est traité par drainage manuel lymphatique. En cas d'œdème persistant, le port d'un manchon élastique de contention est recommandé entre les massages. Les patientes sont surveillées régulièrement par mesure comparative des circonférences avec le côté opposé.

- E** La surveillance des patientes traitées pour un cancer du sein a plusieurs objectifs :

- détecter après chirurgie conservatrice une récide intramammaire curable par mastectomie radicale ;
- faire le diagnostic précoce d'un éventuel cancer controlatéral ;
- faciliter la réadaptation fonctionnelle du membre supérieur et de l'épaule ;
- veiller à la réinsertion sociale ;
- traiter les complications iatrogènes.

En revanche, la recherche intensive et systématique d'éventuelles métastases est un objectif très discuté, car les études cliniques sur ce thème n'ont pas confirmé que la détection et le traitement précoce des métastases étaient susceptibles d'allonger la durée globale de survie des malades.

Les recommandations actuelles préconisent un examen clinique régulier (semestriel pendant 5 ans et annuel au-delà) et une mammographie annuelle.

Cas clinique 8 Cancer du col utérin

- A** La bonne réponse est la 5. Il n'y a en effet aucun marqueur assez sensible et spécifique pour aider au diagnostic ou à la surveillance d'un cancer du col de l'utérus, notamment dans une forme de début. Le marqueur le plus significatif des cancers du col de l'utérus est le SCC, associé aux tumeurs des épithéliums de surface (VADS, cancer non à petites cellules du poumon, col de l'utérus). Il n'est utile que pour la surveillance pendant et après le traitement de patientes présentant des formes avancées de cancers du col utérin et chez lesquelles le marqueur SCC était à des taux élevés lors de l'évaluation préthérapeutique. Dans tous les autres cas, ce marqueur n'a aucune utilité.
- B** La proposition 2 est exacte : cette patiente présente un cancer de stade la 1. Le stade la 1 caractérise un carcinome invasif infraclinique dont la profondeur d'invasion est inférieure à 3 mm et de moins de 7 mm d'extension en surface.
- C** La réponse correcte est la 5. Le risque d'extension métastatique ganglionnaire est à ce stade situé entre 0,2 et 1 % et le risque hématogène est de ce fait exceptionnel. Il n'est pas utile de faire un bilan d'extension à distance.
- D** La bonne réponse est la 1. Les cancers micro-invasifs classés la 1 ont le même pronostic que les cancers in situ (stade 0). Le risque d'atteinte ganglionnaire est inférieur à 1 % et le risque métastatique est nul.

Cas clinique 9 Cancer de l'ovaire

- A** L'incidence des cancers de l'ovaire est faible, estimée en France à 8 pour 100 000 femmes. Cette incidence augmente avec l'âge (20 entre 30 et 50 ans, 50 au-delà de 50 ans).

En revanche, le cancer de l'ovaire est une maladie grave, essentiellement en raison du caractère tardif du diagnostic. Le cancer de l'ovaire est ainsi la troisième cause de mortalité féminine par cancer en France, derrière les cancers du sein et du côlon.

- B** L'incidence du cancer croît avec l'âge, le pic de fréquence des adénocarcinomes communs étant situé entre 60 et 70 ans. Les tumeurs frontières (border line) ont un pic de fréquence entre 40 et 60 ans. Les tumeurs germinales s'observent chez les femmes jeunes entre 15 et 25 ans.
- C** L'observation clinique de cette patiente est en faveur d'un risque familial de cancers multiples sein-ovaire. En effet :
- la patiente elle-même a présenté un cancer du sein à l'âge de 37 ans ;
 - sa mère a présenté un cancer du sein ;
 - sa sœur est manifestement traitée pour un cancer de l'ovaire.

La confirmation de cette agrégation familiale par l'établissement d'un arbre généalogique le plus renseigné et précis possible doit probablement déboucher sur la recherche d'une mutation germinale portant sur le gène BRCA 1 ou 2. Le risque cumulé de cancer de l'ovaire est alors susceptible d'atteindre 60 % en cas de mutation patente. S'il n'y a pas de mutation germinale, il s'agit alors peut-être d'un syndrome familial simple.

En revanche, la contraception semble avoir un effet protectif.

- D** Il n'y a pas pour la population standard de mesure de prévention ou de diagnostic précoce. Dans le cas de syndrome familial et a fortiori de mutation germinale avérée, il est alors proposé, pour les patientes jeunes avec un projet de grossesse, un dosage régulier du CA 125 couplé à une échographie endovaginale.

Pour ce qui est de la patiente décrite ici, le moindre doute doit conduire logiquement à une ovariectomie bilatérale compte tenu de son âge.

Cas clinique 10 Cancer ORL

- A**
- Apprécier la tolérance au traitement en évaluant les effets secondaires pour les corriger et permettre d'arriver au terme de la prise en charge.
 - Évaluer l'état général du patient (échelle OMS).
 - Évaluer son état nutritionnel, son mode d'alimentation, la quantité et la qualité des nutriments ingérés, le poids, un éventuel pli cutané.
 - Évaluer la tolérance cutanée : rechercher et grader une radioépidermite.

- Effectuer un examen endobuccal et oropharyngé à la recherche d'une mucite.
- Corriger par un traitement symptomatique les effets secondaires.
- Évaluer l'efficacité du traitement : absence de majoration du volume tumoral initial, notamment ganglionnaire.
- Répondre aux questions et à l'inquiétude du patient.
- Apprécier la tolérance hématologique au CDDP, évaluer la fonction rénale, rechercher une éventuelle toxicité neurologique.

- B**
- Traitement antalgique pouvant aller jusqu'aux opiacés.
 - Traitement spécifique : bains de bouche à base de bicarbonate, anti-mycosiques éventuellement associés à des anti-viraux.
 - Compléments alimentaires hypernutritifs sous forme liquide.

- C** Données du diagnostic : perte de poids supérieure à 10 % du poids initial, hypo-albuminémie franche.

Traitement : mise en place d'une alimentation par voie entérale (sonde nasogastrique ou gastrostomie), soins de la mucite, compléments alimentaires par la sonde d'alimentation.

- D** Engagement d'une procédure de mise en congé de longue maladie.

- E** • À court terme

- Détection précoce d'une poursuite évolutive de la maladie initiale pouvant faire envisager une chirurgie de deuxième intention.
- Restauration d'une alimentation suffisante par les voies naturelles permettant le retrait de la sonde d'alimentation.
- Appréciation de la qualité muqueuse et tégumentaire.

- À moyen et à long terme

- Détection précoce d'une récurrence locale et/ou régionale, accessoirement d'une évolution métastatique.
- Diagnostic précoce d'un deuxième cancer épithéliomateux lié.
- Évaluation et correction des effets secondaires tardifs (hyposialie, état dentaire, fibrose cervicale, œdème).
- Répondre aux questions du patient, à ses angoisses et inquiétudes et l'aider dans sa réinsertion socio-professionnelle.
- Encourager le patient à envisager une désintoxication alcool-tabagique.

- F** Examen clinique et ORL endoscopique.

Cas clinique 11 Cancer du sein métastatique

- A** Contexte pathologique : métastases osseuses connues.

Signes cliniques : majoration des douleurs, constipation, état nauséux, polydipsie et état confusionnel.

- B** Métastases cérébrales, autres perturbations métaboliques (hyponatrémie).

- C** Bilan biologique : dosage du calcium sérique et des protéines totales (calcul de la calcémie corrigée).

- D** Hospitalisation immédiate :
- traitement de l'hypercalcémie : hyperhydratation, corticoïdes IV, puis biphosphonates IV ;
 - traitements symptomatiques : antalgiques, antinauséeux.

- E**
- Avis orthopédique en vue d'un enclouage préventif de la menace de fracture fémorale.

- Radiothérapie antalgique et de consolidation sur la diaphyse enclouée et sur les autres sites osseux métastatiques s'ils sont algiques.

- Traitement antalgique spécifique adapté.

- Biphosphonates en perfusion mensuelle.

- Traitement spécifique de la maladie néoplasique : deuxième ligne hormonale ou chimiothérapie.

- F** Contact avec les travailleurs sociaux pour obtenir une aide à domicile.

Cas clinique 12 Cancer du côlon

- A**
- Être en mesure de faire le diagnostic précoce d'une récurrence loco-régionale et/ou métastatique.

- Assurer le diagnostic précoce d'une deuxième néoplasie colique, ou mieux, permettre une prévention secondaire en traitant une anomalie prénéoplasique comme un polype intestinal.

- Répondre aux questions et aux préoccupations du patient et à ses inquiétudes. L'aider dans sa

réinsertion personnelle, familiale et socio-professionnelle.

- B** Examen clinique :

- interrogatoire à la recherche de symptômes tels que des modifications du transit ;

- poids corporel ;

- recherche d'une hépatomégalie, d'une ascite, d'une pleurésie, d'une adénopathie sus-claviculaire ;

- *toucher rectal en sachant que seule l'endoscopie permettra une évaluation correcte de l'anastomose et du reste du conduit recto-colique.*
- C** *Il est fréquent de constater que les patients traités pour cancer colique font l'objet de dosages réguliers de l'ACE au cours de leur suivi, mais la performance de ce dosage est très discutable. En effet :*
 - *seules les formes tumorales s'accompagnant avant tout traitement d'une élévation de l'ACE sont susceptibles de produire une réascension du taux lors d'une évolution métastatique ;*
 - *le diagnostic précoce d'une récidive anastomotique échappe aux variations du taux d'ACE, comme d'ailleurs celui d'une deuxième néoplasie colorectale éventuelle.*
- D** *La réalisation systématique d'une échographie hépatique ou d'une radiographie thoracique ne peut déboucher que sur le diagnostic d'une maladie métastatique dans l'état actuel des choses sans perspectives réelles de curabilité. De ce fait, le diagnostic anticipé d'une telle situation ne*

constitue pas un standard. La réalisation d'une échographie hépatique tous les 6 mois est cependant recommandée dans la perspective du diagnostic précoce de localisations secondaires pouvant éventuellement bénéficier d'une chirurgie d'exérèse.

En fait, l'examen complémentaire de loin le plus utile est représenté par la coloscopie susceptible d'apporter le diagnostic de faits nouveaux curables :

- *récidive sur l'anastomose colo-colique redevable d'une nouvelle chirurgie d'exérèse ;*
- *mise en évidence précoce d'une formation adénomateuse nouvelle dont la résection stoppera l'évolution vers une néoplasie colique invasive.*
- E** *L'apparition d'un syndrome métastatique hépatique multifocal est habituellement une indication de chimiothérapie par voie générale. Il est cependant possible d'envisager une chirurgie d'exérèse sous la forme d'une hépatectomie partielle fonction du nombre et de la topographie des lésions explorées par TDM ou mieux IRM hépatique.*

Cas clinique 13 Cancer du sein non métastatique

- A** *Plusieurs éléments justifient la prescription d'une chimiothérapie adjuvante :*
 - *adénocarcinome de grade III ;*
 - *tumeur de 35 mm (taille mesurée sur la pièce opératoire donc probablement inférieure à la taille de la tumeur palpée) ;*
 - *plusieurs adénopathies (3) axillaires métastatiques.*
- B** *L'achat d'une perruque donne lieu à un remboursement forfaitaire par l'assurance maladie, éventuellement complété par une assurance mutuelle personnelle.*
- C** *Le protocole FEC100 comporte un risque de mauvaise tolérance digestive et notamment de nausées et de vomissements.*
Les moyens médicamenteux utilisables sont multiples, notamment :
 - *les corticoïdes associés ou non à des anxiolytiques ;*
 - *les médicaments anti-émétiques vrais :*
 - *Primpéran, Vogalène,*
 - *anti-dopaminergiques sérotoninergiques (Zophren, Kytril), ces derniers n'étant utilisés que si l'intolérance digestive a été manifeste lors du premier cycle.*
- D** *La survenue 10 jours après l'administration d'une polychimiothérapie de type FEC100 d'un syndrome fébrile doit faire rechercher systématiquement l'éventualité d'une neutropénie toxique. Il est alors nécessaire :*

- *de rechercher un éventuel site infectieux clinique : interrogatoire, auscultation cardiopulmonaire, porte d'entrée cutanée, urinaire, stomatologique, ORL, examen abdominal ;*
- *d'évaluer la gravité du syndrome fébrile : TA, pouls, fréquence respiratoire, état de vigilance ;*
- *de demander en urgence une numération-formule sanguine comportant la numération des plaquettes, à la recherche d'une neutropénie ou d'une aplasie.*

- E** *Lors du suivi post-thérapeutique plusieurs objectifs sont poursuivis :*
 - *diagnostic précoce d'une rechute intramammaire ;*
 - *diagnostic précoce d'une néoplasie mammaire controlatérale ;*
 - *diagnostic et correction des effets secondaires subaigus et chroniques du traitement : sclérodème mammaire, limitation des mouvements de l'épaule, œdème du membre supérieur, douleurs pariéto-thoraciques et/ou brachiales, complications cardiaques après administration d'anthracyclines ;*
 - *vérification de l'observance du traitement par anti-estrogènes et appréciation de la tolérance ;*
 - *prise en charge des préoccupations, inquiétudes ou angoisses de la patiente ;*
 - *aide à la réinsertion personnelle, familiale et socio-professionnelle.*

- F** Outre l'examen clinique, le suivi repose essentiellement sur la réalisation d'une mammographie bilatérale annuelle couplée à une échographie. Les autres examens complémentaires ne sont utiles qu'en cas de symptômes.
- G** – Appel à une évaluation spécialisée pouvant déboucher sur une prise en charge psychologique personnalisée.

- Prescription de médicaments antidépresseurs si nécessaire.
- Contact avec le médecin du travail de l'entreprise avec l'accord de la patiente à la recherche d'une éventuelle adaptation du poste de travail.
- Si la reprise du travail s'avère effectivement impossible dans l'état, procédure de reclassement professionnel (COTOREP).

Cas clinique 14 Cancer prostatique métastatique

- A** Le diagnostic le plus probable est celui d'une compression médullaire de niveau D10 en raison :
- du syndrome métastatique osseux connu ;
 - du syndrome radiculaire décrit par le patient ;
 - des éléments objectifs de l'examen physique neurologique.
- B** Il s'agit d'une urgence justifiant une hospitalisation immédiate en transport allongé strict. La mise en place immédiate au domicile d'un traitement anti-œdémateux parentéral à fortes doses (corticoïdes) est recommandée.
- C** L'examen le plus performant dans ces circonstances est une IRM vertébro-médullaire permettant de confirmer le diagnostic, d'en vérifier la topographie et d'en préciser l'étendue.

À défaut une tomодensitométrie avec produit de contraste sera réalisée.

Par ailleurs : ionogramme, NFS-Pq, bilan hémostase.

- D**
- Décubitus strict.
 - Corticoïdes IV à hautes doses.
 - Antalgiques opiacés.
 - Indication d'une laminectomie décompressive en urgence, la récupération fonctionnelle n'étant possible que si la libération mécanique est effectuée dans les premières heures.
 - Irradiation externe du segment vertébral après la laminectomie.
 - Modification de la prise en charge générale par une hormonothérapie différente ou une chimiothérapie éventuelle.

Cas clinique 15 Métastases cérébrales

- A** Le suivi est essentiellement clinique, les examens complémentaires n'étant requis qu'en cas de fait nouveau susceptible de déboucher sur une attitude active utile au patient :
- recherche de nouveaux signes fonctionnels (dyspnée, douleurs osseuses, céphalées, toux, hémoptysie etc..) relevant d'un traitement symptomatique ;
 - recherche de troubles psychologiques (angoisse, dépression, etc.) ;
 - appréciation de l'état général (poids, index OMS) ;
 - recherche d'un syndrome tumoral cliniquement accessible : aires ganglionnaires, abdomen, auscultation cardio-pulmonaire, examen neurologique complet.
- B** Non, sauf s'il existe un fait nouveau clinique entraînant une gêne symptomatique susceptible d'être corrigée.
- C** Crise comitiale en rapport avec une atteinte métastatique cérébrale.

- D**
- Examen neurologique complet à la recherche d'un déficit sensitivo-moteur, d'un syndrome cérébelleux, examen des paires crâniennes.
 - Recherche d'une hypertension intracrânienne (œdème papillaire du fond d'œil).
 - Recherche d'autres signes de progression tumorale par l'examen clinique (hépatomégalie, pleurésie, adénopathie sus-claviculaire, etc.).
- E** TDM cérébrale sans puis avec produit de contraste à la recherche d'un syndrome de masse unique ou le plus souvent multiple entouré d'un œdème périlésionnel.
- F** Hospitalisation nécessaire à la mise en place :
- d'un traitement symptomatique anti-œdémateux (corticoïdes +/- Mannitol) ;
 - d'un traitement antalgique et si besoin d'un traitement anti-épileptique ;
 - d'une radiothérapie encéphalique décompressive.

Index

A

- ACE, 323
 - et cancer colorectal, 125
 - et cancer médullaire de la thyroïde, 51
- Acide acétique (test à l'–), 75
- Acide folinique, 130
- Adénome hypophysaire, 69
- Adénopathie métastatique
 - cervicale, 21
 - inguinale, 110
 - lombo-aortique, 75, 94, 208
 - médiastinale, 174
 - mésentérique, 124
 - pelvienne, 75
- ADH (sécrétion inappropriée) *Voir* Schwartz-Bartter (syndrome de –)
- Aflatoxine et cancers du foie, 145
- Alcoolisme
 - et cancers de l'œsophage, 151
 - et cancers du foie, 144
 - et cancers ORL, 17
- Alpha-fœtoprotéine, 322
 - et cancer de l'ovaire, 96
 - et cancer du foie, 147
 - et tumeur du testicule, 207
- Amputation rectale abdominopérinéale, 129
- Amygdale (cancers de l'), 31
- Anaplasique (carcinome)
 - à petites cellules du poumon, 175
 - de la thyroïde, 45
- Androgènes et cancer de la prostate, 183
- Anthracyclines
 - et cancers du sein, 228
 - et sarcomes, 242
- Anti-androgènes, 190
- Anti-aromatases, 229
- Aplasie médullaire, 300
- APUD (tumeurs du système –), 50
- Ary-épiglottique (repli) *Voir* Larynx
- Asbestose, 173
- Ascite, 95, 321
- Aster et Coller (classification d'), 126
- Astrocytome, 67

B

- Basocellulaire *Voir* Carcinome
- Bence-Jones (protéine de –), 282
- Bêta-HCG, 54, 96, 207, 322
- Biopsie, 4
 - cérébrale stéréotaxique, 59, 320
 - cutanée pour mélanome, 112
 - de la peau, 104
 - ganglionnaire, 266
 - ostéomédullaire, 176, 274
 - prostatique, 185
- Botryomycome, 113
- Bourneville (sclérose tubéreuse de –), et tumeur cérébrale, 55
- Bowen (maladie de –)
 - de la peau, 103
- BRCA
 - et cancer du sein, 214
 - et tumeur de l'ovaire, 92
- Breslow (index de –), 110
- Bronches (cancers des –), 173
- Buccopharyngectomie transmandibulaire, 32
- Burkitt (lymphome de –), 272, 275

C

- Coelioscopie, 77
- CA 125, 96
- CA 15-3, 224, 323
- CA 19-9, 323
 - et cancer de l'estomac, 138
 - et cancer du pancréas, 164
- Canal anal (cancers du –), 169
- Capsule péritumorale, 241
- Carcinoïde, syndrome paranéoplasique, 291
- Carcinome
 - basocellulaire, 103
 - canalaire, 215
 - embryonnaire, 204
 - intraépithélial du col de l'utérus, 73
 - spinocellulaire, 27
 - verruqueux, 18, 35
- Castration, 190, 231
- Cavité buccale (cancers de la –), 26
- Cavum *Voir* Rhinopharynx

Chevassu (signe de –), 206
 Chimiothérapie
 – complications infectieuses, 301
 – effets secondaires hématologiques, 300
 Chlorure de vinyle, et tumeur du foie, 146
 Cholangiocarcinome, 145
 Chondroblastome, 250
 Chondrome, 249
 Chondrosarcome, 255
 Chordome, 54
 Choriocarcinome
 – de l'épiphyse, 68
 – de l'ovaire, 93
 – du testicule, 205
 CIN *Voir* Carcinome intraépithélial
 Cisplatine, 210
 Classification
 – clinique TNM, 6
 – d'Aster et Coller, 126
 – de Dukes, 126
 Claude Bernard-Horner (syndrome de –), 154, 174
 Cloacogénique (carcinome –) du canal anal, 169
 Coagulation intravasculaire disséminée, 294
 Codman (éperons de –), 247
 Cœlioscopie, 95, 143
 Col de l'utérus (cancers du –), 71
 Colectomie, 128
 Côlon (cancers du –), 121
 Coloscopie, 125
 Colostomie
 – de décharge, 129
 – définitive, 129
 Colpohystérectomie, 75, 82
 Colposcopie, 74, 82
 Comédocarcinome, 215
 Compression médullaire, 308
 – métastatique, 61, 321
 Conisation, 75, 79
 Corde vocale *Voir* Larynx
 Cordectomie, 36
 Corticoïdes, 61, 297, 308
 – et HTIC, 60
 – et syndrome cave supérieur, 294
 Craniopharyngiome, 54
 Crohn (maladie de –) et cancer colorectal, 123
 Cryptorchidie, 204
 Curiethérapie
 – de la langue mobile, 29
 – des cancers de la lèvre, 28
 – des cancers de vessie, 203
 – des cancers du rectum, 129
 – des sarcomes, 242
 – du canal anal, 171, 172
 – du plancher buccal, 29
 – endocavitaire gynécologique, 77, 82, 89
 – endoluminale, 159
 – interstitielle en ORL, 25
 – prostatique, 189

Cylindre, 42
 Cystadénocarcinome, de l'ovaire, 93
 Cystoscopie, 201
 Cytologie
 – cervicovaginale, 74
 – mammaire, 220
 – par aspiration bronchique, 174

D

Dépistage
 – des cancers de la prostate, 184
 – du cancer colorectal, 123
 – du cancer du sein, 217
 – utilisation des marqueurs tumoraux, 9
 Desmoïde (tumeur –), 243
 Diagnostic précoce, 3
 Diéthylstilbestrol
 – et cancer de la prostate, 191
 – et cancer du vagin, 81
 Dissémination *Voir* Métastases
 Douleur et radiothérapie, 324
 Doxorubicine, 179
 – et cancers de l'ovaire, 98
 Dubreuilh (mélanose de –), 110
 Dukes (classification de –), 126
 Duodénopancréatectomie, 166
 Dysgerminome
 – de l'ovaire, 92
 – du testicule, 204

E

EBV *Voir* Epstein-Barr (virus d'–)
 Échelle
 – de performance de Karnofski, 12
 Écho-endoscopie, 138, 155
 Échographie, 5
 – abdomino-pelvienne, 95
 – endorectale, 125
 – hépatique, 146, 320
 – mammaire, 219
 – prostatique, 185
 – testiculaire, 207
 Effets secondaires (second cancer), 340
 Endobrachyœsophage, 152
 Endocardite verruqueuse paranéoplasique, 291
 Endomètre (cancer de l'–), 85
 Endoscopie
 – bronchique, 174
 – colorectale, 125
 – œsophagienne, 154
 – ORL, 21, 35
 Épendymome, 54, 62, 67
 Épiphyse (tumeurs de l'), 54
 Epstein-Barr (virus d'–)
 – et cancers du rhinopharynx, 17, 18

- et lymphome malin, 272
- et maladie d'Hodgkin, 265

Essais cliniques *Voir* Recherche clinique

Esthésioneuroblastome, 40

Ethmoïde *Voir* Sinus de la face

Évidement ganglionnaire

- axillaire, 227
- cervical triangulaire, 23, 29
- lombo-aortique, 209
- pelvien, 76
- pour mélanome cutané, 115

Ewing (tumeur d'–), 250

Examen cytologique, 4

Exostose ostéogénique, 248

F

Fibroadénome, 221

Fibrome non ossifiant, 249

Fièvre, et neutropénie, 300

Fluoro-uracile, 107

- et cancer de l'estomac, 141
- et cancers colorectaux, 130

Foie

- tumeurs primitives du, 144
- tumeurs secondaires, 146

Fosses nasales (cancers des –), 39

G

Gammopathie, 282

Ganglion sentinelle (technique du –), 115, 320

Gardner (syndrome de –), 123

Gastrectomie, 140

Gastroscoie, 138

Glandes salivaires (tumeurs des –), 41

Gleason (score de –), 183

Glioblastome, 54

Gliome, 53

Glossectomie, 29

Glotte *Voir* Larynx

Grade tumoral, 8

Granulome éosinophile, 250

Granulosa (tumeur de la –), 93

Grossesse

- après cancer du sein, 234
- et cancer du sein, 230

H

HCG, 322

Helicobacter pylori et cancer de l'estomac, 136

Hémangiopéricytome, 239

Hémochromatose, et cancers du foie, 145

Hépatectomie, 149

Hépatocarcinome, 144

HER-2/neu, 232

Herceptine, 232

Histiocytose X *Voir* Granulome éosinophile

HNPCC (syndrome), 123

Hodgkin (maladie de –), 265

Hormonothérapie

- des cancers de l'endomètre, 89
- des cancers de la prostate, 189
- des cancers métastatiques du sein, 231
- et cancer du sein, 229

HPV *Voir* Papillomavirus

Hyo-thyro-épiglottique (loge) *Voir* Larynx

Hypercalcémie, 282

- métastatique osseuse, 296
- paranéoplasique, 288

Hypertension intracrânienne, 55, 60, 307, 323

Hyperuricémie, 298

Hyponatrémie, 298

- paranéoplasique, 288

Hypopharynx (cancers de l'), 32

Hypophyse adénomes, 54

Hystérectomie, 77, 88, 90, 97

Hystéroscopie, 86

I

Iléite après radiothérapie, 80, 130

Immunophénotype, 272

Immunothérapie

- des mélanomes malins, 115
- et cancers du rein, 198

Information

- de la famille, 14
- du patient, 14

Insulinome, 163

Interféron

- et cancer du rein, 198
- et lymphome malin, 278
- et mélanome malin, 115
- et myélome multiple, 284

Interleukine

- et cancer du rein, 199
- et mélanome malin, 116

Iode 123, 47

Iode 125, 189

Iode 131, 47

- et cancers de la thyroïde, 322

Irish (ganglion d'–), 138

IRM, 5

- cérébrale, 320
- des tumeurs osseuses, 246
- en ORL, 21
- et cancers du col utérin, 76
- et sarcomes des parties molles, 238
- et tumeurs du système nerveux central, 58
- hépatique, 320
- vertébro-médullaire, 321

K

- Karnofsky (échelle de –), 12
- Kérato-acanthome, 105
- Kératose cutanée actinique, 103
- Khaler (maladie de –) Voir Myélome multiple
- Krükenberg (tumeur de –), 138
- Kyste
 - anévrysmal de l'os, 250
 - de l'ovaire, 94
 - essentiel de l'os, 249
 - mammaire, 221

L

- Lambeau myocutané, 24
 - de grand pectoral, 32
- Lambert-Eaton (maladie de –), 288
- Langue
 - cancers de la, 28
 - cancers de la base de la, 31
- Laryngectomie, 36
- Laryngoscopie, 35
- Larynx (cancers du –), 34
- Laser
 - et cancer de la vulve, 84
 - et cancer du col utérin, 79
- LCR
 - et compression médullaire, 309
 - et hypertension intracrânienne, 56, 60, 308
 - et lymphome malin, 274
 - et marqueurs tumoraux, 54, 68
 - et tumeurs du système nerveux central, 58
- LDH
 - et cancer du testicule, 207, 209
 - et lymphome malin, 274
 - et métastases hépatiques, 320
 - et myélome multiple, 274
- Léiomyosarcome
 - de l'estomac, 135
 - de l'utérus, 90
 - des membres, 239
- Leucostase, 295
- Lèvres (cancers des –), 26
- LH-RH (analogues de la –), 190, 229
- Linéte plastique, 136
- Liposarcome, 239, 243, 244
- Lodwick (classification de –), 246
- Lugol (test au –), 75
- Lympho-épithéliome, 31, 38
- Lymphographie, 75, 320
- Lymphome malin
 - maladie de Hodgkin, 265
 - non hodgkinien, 272
- Lynch (syndrome de –), 122
- Lyse tumorale (syndrome de –), 297

M

- MALT (lymphomes), 276
- Mammographie, 219
 - de dépistage, 92, 217
- Manteau (lymphome du –), 276
- Marqueurs tumoraux
 - ACE, 176, 227, 323
 - alpha-fœtoprotéine, 147, 207, 208, 322
 - bêta-HCG, 54, 68, 93, 209, 322
 - CA 15-3, 233, 323
 - CA 19-9, 323
 - diagnostic précoce, 9
 - LDH, 209, 274
- Mastectomie, 228
- Mastodynies, 223
- Mastopathie fibrokystique, 221
- Mastose, 214
- Médiastinoscopie, 175
- Médullaire (carcinome – thyroïdien), 45
- Médulloblastome, 54, 68
- Mélanome malin
 - des fosses nasales, 40
 - du canal anal, 172
- Ménétrier (maladie de –), 136
- Méningiome, 54
- Méningite
 - carcinomateuse, 308
 - septique, 302
- Mésorectum, 129
- Mésothéliome, 173
- Méta-analyse, 331
- Métastases, 311
 - cérébrales, 63, 307, 320
 - compression médullaire métastatique, 321
 - cutanées, 101, 110, 321
 - dissémination, 316
 - en transit, 114
 - ganglionnaires, 20, 87, 111, 320
 - hépatiques, 129, 320
 - oculaires, 310, 322
 - osseuses, 184, 194, 256, 318
 - péritonéales, 321
 - pleurales, 306, 321
 - pulmonaires, 318
 - révélatrices, 138
 - sans site tumoral primitif retrouvé, 320
 - seuil de détection, 317
 - surrénaliennes, 176
- Méthotrexate
 - et cancer du sein, 228
 - et lymphome malin, 276
 - et ostéosarcome, 254
- Microcalcifications mammaires, 218
- Mucite herpétique, 302
- Myasthenie paranéoplasique, 288
- Mycosis fungoïdes, 276

- Myélome multiple, 281
 - et hyperviscosité sanguine, 290
 - et insuffisance rénale, 290
- Myélopaxes (tumeur à –), 256

N

- Nævus, 109
- Nausées, et hypertension intracrânienne, 55
- NEM *Voir* Néoplasies endocriniennes multiples
- Néoplasies endocriniennes multiples, 50, 163, 288
- Néphrectomie, 197
- Neurinome, 63
- Neuroblastome, 248
- Neutropénie après chimiothérapie, 300
- NSE, 176

O

- Odynophagie, 21
- Oesophage (cancer de l'–), 151, 303
- Oesophagectomie, 158
- Oestrogènes, 214
 - et cancer de l'endomètre, 85
- Okuda (classification d'–), 147
- Oligodendrogliome, 62, 68
- Omentectomie, 97
- OMS, (échelle de performance de l'–), 12
- Oncogénétique
 - et cancer de l'ovaire, 92
 - et cancer de la prostate, 183
 - et cancer du sein, 214
 - mélanome familial, 109
 - polypose colique familiale, 122
- Oncopsychologie (soins palliatifs), 323
- Orchidectomie, 208
- ORL (cancers) *Voir* Les cancers spécifiques
- Oropharynx (cancers de l'–), 30
- Ortopantomographie, 21
- Os
 - tumeurs primitives bénignes, 248
 - tumeurs primitives des, 245
 - tumeurs primitives malignes, 250
 - tumeurs secondaires des, 256, 318
- Ostéoblastome, 250
- Ostéochondrome, 249
- Ostéome ostéoïde, 248
- Ostéopathie hypertrophiante pneumique, 174
- Ostéosarcome, 252
- Ovaire (tumeurs de l'–), 91

P

- Paget (maladie de –)
 - de l'anus, 172

- du sein, 215, 222
- osseuse, 253
- Pancréas (cancer du –), 162
- Papillomavirus, 73, 83, 169
- Patey (intervention de –), 228
- Peau
 - mélanomes malins cutanés, 108
 - métastases cutanées, 110, 322
- Pelvectomie (cavité buccale), 29
- Période de risque, 334
- Phototype, 102, 109
- Plancher buccal (cancers du –), 28
- Plasmocytome
 - et compression médullaire, 260
 - extra-osseux, 239, 284
- Plasmocytose, 282
- Pleurésie néoplasique, 175
- Plummer-Vinson (syndrome de –), 29, 152
- Pneumocystose, 303
- Polyglobulie paranéoplasique, 195
- Polype intestinal, 123
- Ponction
 - pour examen cytologique, 4
 - lombaire *Voir* LRC
- Poumon (cancers du –), 173
- Proctectomie, 129
- Professionnels (cancers –), 194
 - cancers de la vessie, 200
 - chez les travailleurs du bois, 40
- Prostate (cancers de la –), 181
- Prostatectomie, 188
- PSA, 184, 322
- Psammome, 93
- Ptérygomaxillaire (fosse –), 38, 40
- Pulpectomie, 190
- Pyramidectomie, 222

R

- Radiocarcinogénèse, 102
- Radiochirurgie cérébrale, 324
- Radiothérapie
 - cérébrale palliative, 324
 - décompressive médiastinale, 294
- Récepteurs hormonaux, 226, 229
- Recherche clinique, 327, 342
- Récidive, 336, 339
- Reclus (maladie de –), 223
- Rectite après radiothérapie, 80
- Recto-colite hémorragique et cancer colorectal, 123
- Rectum (cancers du –), 121
- Réhabilitation, 341
- Rein (tumeurs du –), 193
- Réinsertion, 341
- Réseaux de soins cancérologiques, 15, 342
- Résection transurétrale, 188
- Rétinoblastome, 253

Rhabdomyosarcome, 239
 – vaginal de l'enfant, 83
 Rhinopharynx (cancers du –), 37

S

Sarcome
 – d'Ewing, 251
 – de l'estomac, 137
 – de l'os, 252
 – de l'utérus, 90
 – des parties molles, 237
 – et métastases pulmonaires, 318
 Scanner *Voir* tomodensitométrie
 Schwartz-Bartter (syndrome de –), 174, 176, 288, 290, 298
 Scintigraphie, 5
 – osseuse, 186, 245, 251, 257, 319
 – TEP, 318
 Sclérodermiforme (carcinome cutané), 104
 Second cancer, 340
 – après chimiothérapie, 268
 – cutané, 106
 Segmentectomie, 227
 Sein (cancers du –), 213
 Sein-ovaire (syndrome de risque génétique), 92
 Séminome
 – de l'épiphyse, 54
 – de l'ovaire, 92
 – testiculaire, 204
 Sertoli-Leydig (tumeur ovarienne de –), 93
 Sézary (syndrome de –), 277
 Sinus
 – de la face (cancers des –), 39
 – endodermique (tumeur du –), 205
 – piriforme, 32
 Soleil (exposition au –), 101, 109
 SOR *Voir* Standards, options, recommandations
 Spino-cellulaire (carcinome cutané), 104
 Stades (regroupement en –), 8
 Standards, options, recommandations, 332
 Sternberg (cellule de –), 265
 Strontium 89, 191
 Suivi, 337
 Survie
 – actuarielle, 334
 – modalités d'expression des taux de, 333
 Syndrome cave supérieur, 294
 Syndrome paranéoplasique, 287
 – connectivo-vasculaire, 291
 – cutané, 289
 – endocrinométabolique, 288
 – gastro-intestinal, 290
 – hématologique, 290
 – neuromusculaire, 288
 Système nerveux central
 – lymphomes primitifs, 276
 – tumeurs, 53
 – tumeurs primitives, 54

T

Tabagisme, 173
 – et cancers du rein, 193
 – et cancers ORL, 17, 34
 Tamoxifène, 229
 Taxanes et cancers de l'ovaire, 98
 TBI (*Total Body Irradiation*), 277, 284
 Technétium *Voir* Scintigraphie
 TEP, 5, 318
 – et tumeurs du système nerveux central, 58
 Tératome
 – de l'ovaire, 93
 – du testicule, 204
 Testicule (tumeurs du –), 203
 Thécome, 93
 Thyrocalcitonine, 50
 Thyroglobuline, 49, 322
 Thyroïdectomie, 47
 TNI (*Total Nodal Irradiation*), 277
 Tomodensitométrie, 5
 – abdominale, 267
 – en ORL, 21
 – et tumeurs du système nerveux central, 58
 – osseuse, 246
 – rétropéritonéale, 320
 – thoracique, 175, 240, 267
 Troisier (ganglion de –), 138
 Trousseau (phlébite migratrice de –), 164
 Tumoral Angiogenesis Factor, 315
 Tumorectomie mammaire, 227
 Tylose palmoplantaire, 152

U, V, X et Z

UCPO, 13, 331
 Utérus
 – cancers de l'endomètre, 85
 – cancers du col de l'–, 71
 – sarcomes de l'–, 90
 Vagin (cancers du –), 81
 Vermillectomie, 28
 Vésiculaire (carcinome – de la thyroïde), 47
 Vessie (cancers de la –), 200
 Voile du palais (cancers du –), 31
 Volume tumoral
 – expression selon le TNM, 6
 – influence sur le pronostic, 335
 Von Hippel-Lindau (maladie de –), 194
 Vulve (cancer de la –), 83
 Vulvectomie, 84
 Xeroderma pigmentosum, 102
 Zollinger-Ellison (syndrome de –), 163, 290